UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1972 - Thèse N° 266

Potentiels évoqués visuels et électrorétinographie au cours des traitements par antipaludéens de synthèse chez l'Homme et l'Animal

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Lundi 18 Décembre 1972

par Jacques PATY
Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Licencié ès Sciences (Ancien Régime)
né le 17 Septembre 1943 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.M.A. FAURE, Professeur . . . . . Président

M. J. VINCENT, Professeur . . . . . }
M. L. CORCELLE, Agrégé . . . . . } Juges
M. Cl. BENSCH, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0004

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1972 - Thèse N° 266

Potentiels évoqués visuels et électrorétinographie au cours des traitements par antipaludéens de synthèse chez l'Homme et l'Animal

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Lundi 18 Décembre 1972

par Jacques PATY
Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Licencié ès Sciences (Ancien Régime)
né le 17 Septembre 1943 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.M.A. FAURE, Professeur . . . . . Président

M. J. VINCENT, Professeur . . . . . }
M. L. CORCELLE, Agrégé . . . . . } Juges
M. Cl. BENSCH, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME et A NOS ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

AUX MIENS et A MES AMIS

A mes Camarades de l'Internat

Au Personnel Médical du Centre Abadie
et à l'équipe du Service d'Exploration
Fonctionnelle du Système nerveux

A tous mes Camarades du Laboratoire
de Neurophysiologie et Physiopathologie

Avec qui nous avons plaisir à travailler.

A Monsieur G. LABAYLE, Physicien C.N.R.S.

A Monsieur R. MIGUELES, Technicien C.N.R.S.

A Madame R. BONHOMME, Technicienne I.N.S.E.R.M.

A Monsieur J. ROBERT, Maître ès-Sciences

Ce travail réalisé grâce à leur collaboration et leur dévouement leur est dédié.

A Madame le Docteur F. LILLE

Chef de Travaux, Assistante des Hôpitaux
C.H.U. Pitié Salpêtrière

Ses conseils ont encouragé et orienté cette thèse.

A Messieurs Yves et Claude BARTHOU

En remerciement et en souvenir amical.

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT

Monsieur le Professeur M. BERGER

Monsieur le Professeur J. MAGENDIE (†)

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Monsieur le Professeur J. LENG-LEVY (†)

Monsieur le Professeur P. VERGER

A MES MAITRES DE L'INTERNAT

Monsieur le Professeur J. LENG-LEVY (†)

Monsieur le Professeur P. BLANCHOT

Monsieur le Professeur L. ARNE

Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET

Monsieur le Professeur J.M.A. FAURE

Monsieur le Professeur M. BLANC

Monsieur le Professeur P. LOISEAU

A la mémoire du Professeur J. LENG-LEVY,

notre Maître.

Souvenir fidèle à l'ami bienveillant de notre famille .

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur Cl. BENSCH

Maître de Conférences agrégé de Physiologie
et Exploration fonctionnelle
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous jugez aujourd'hui dans un domaine que vous avez abordé avant nous, et où vous avez guidé nos premiers pas avec une vigilante sollicitude.

Dans une collaboration quotidienne, nous avons pu apprécier votre goût pour une recherche patiente dans toutes ses dimensions.

Nous voulons vous remercier pour cette présence toujours cordiale et enthousiaste.

Monsieur le Docteur L. CORCELLE

Agrégé libre d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes académiques
Médaille de la Reconnaissance française
Médaille de l'Education physique et des Sports

Nous vous sommes reconnaissant de la confiance que vous faites à nos incursions dans un domaine - la neuro-ophtalmologie - où vous êtes un Maître incontesté.

L'étendue de votre savoir qu'anime la maîtrise de la clinique et la passion de la recherche est pour nous un enrichissement.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse.

Monsieur le Professeur J.D. VINCENT

Professeur de Physiologie et Exploration fonctionnelle
Biologiste des Hôpitaux
Post Doctoral Fellow de l'Université de Californie
(Los Angelès U.S.A.)

La chaleur et l'amitié de votre accueil ont marqué notre entrée dans le laboratoire.

Le bonheur de vos entreprises, la richesse et l'ouverture de vos centres d'intérêt nous sont un exemple précieux.

Nous voulons vous remercier pour le dynamisme avec lequel vous savez entraîner et stimuler ceux qui vous entourent, faire naître l'amitié, et faire partager votre passion de vivre le savoir.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.M.A. FAURE

Professeur de Médecine expérimentale
et de Physiopathologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre 1939-1945
Croix du Combattant volontaire de la Résistance
Officier des Palmes académiques
Senior Fellow de l'Institut neurologique
de Montréal (Université Mc Gill)

Mon cher Maître,

Menant de front une activité de chercheur, de clinicien, d'enseignant et aussi de praticien, vous savez communiquer votre exigence d'une Recherche sans sacrifice à la facilité.

Vous nous avez accueilli et intégré dans l'équipe passionnante et passionnée que vous avez créée, que vous animez et que vous rassemblez par votre autorité en de nombreux domaines.

Vous savez susciter le sens des responsabilités, et l'amitié avec laquelle vous écoutez et dirigez ceux qui vous entourent font que votre élève se sent votre collaborateur.

Vous nous avez confié ce travail, guidé dans son élaboration et permis de nous forger dans l'action.

Vous nous faites le très grand honneur de nous accepter comme assistant et de présider ce jury de thèse.

Nous vous prions très respectueusement de croire à notre profonde gratitude.

POTENTIELS EVOQUES VISUELS ET ELECTRORETINOGRAPHIE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL

*

P L A N

INTRODUCTION .

PREMIERE PARTIE : GENERALITES .

Chapitre I - Electrophysiologie du Système Visuel.

Chapitre II - L'électrorétinographie (ERG).

Chapitre III - Potentiels Evoqués Visuels (PEV) chez l'Animal.

Chapitre IV - PEVM chez l'homme.

Chapitre V - Les antipaludéens de synthèse (APS).

DEUXIEME PARTIE : EXPERIMENTATION ANIMALE .

Chapitre I - Méthodes.

Chapitre II - Résultats normaux.

Chapitre III - Effets des APS.

Chapitre IV - Commentaires.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS CHEZ L'HOMME .

Chapitre I - Méthodes.

Chapitre II - Résultats.

Chapitre III - Commentaires.

DISCUSSION GENERALE .

CONCLUSIONS .

*

I N T R O D U C T I O N

L'étude simultanée de l'Electrorétinogramme et des Potentiels Evoqués Visuels, recueillis aux aires réceptrices cérébrales, permet d'explorer les deux pôles de la voie visuelle.

Le dépistage des complications oculaires des antipaludéens de synthèse (APS) fait appel à des batteries d'examens ophtalmologiques et particulièrement à l'électrorétinogramme.

Ce travail a pour but de déterminer dans quelle mesure la méthode des potentiels évoqués permettrait d'augmenter la sensibilité des explorations classiques.

Une constatation clinique est au départ de notre étude. Pratiquant dans le Service d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux des examens de Potentiels Evoqués Visuels (PEVM), nous avons reconnu certaines modifications de ces PEVM, chez des malades soumis à un contrôle électrorétinographique au cours de traitements par APS.

Une étude expérimentale a été alors entreprise chez l'Animal pour contrôler l'hypothèse de modifications spécifiques, isoler les critères et en analyser la signification.

L'utilisation des Potentiels Evoqués Visuels est encore restreinte en clinique, le démembrement des possibilités diagnostiques de la méthode reste incomplet, et ce travail tente de préciser ces notions.

Nous exposerons d'abord les principes et les renseignements que l'on peut tirer de la méthode des potentiels évoqués. Puis nous présenterons les résultats de nos études chez l'Animal lors d'intoxication aiguë et chronique, et les premières données d'examen de malades soumis à des chimiothérapies prolongées.

Nous tirerons alors des conséquences physiopathologiques, qui permettent de proposer la méthode des potentiels évoqués pour le dépistage des accidents oculaires des antipaludéens.

Nous avons utilisé un certain nombre d'abréviations dont nous donnons la signification :

APS : Anti Paludéens de Synthèse.
AVD : Acuité Visuelle Dynamique.
CGL : Corps Genouillé Latéral.
Cx Vis : Cortex Visuel.
ERG : Electrorétinographie.
EREG : Electrorétino encéphalographie.
LEAD : Lupus Erythémateux Aigu Disséminé.
LP : Noyau Thalamique Latero Posteralis.
NO : Nerf Optique.
PE : Potentiel Evoqué.
PEV : Potentiel Evoqué Visuel.
PEVM : Potentiel Evoqué Visuel Moyen.
PCR : Polyarthrite Chronique Rhumatoïde.
Phot : Adaptation Photopique.
Pul : Pulvinar.
Scot : Adaptation Scotopique.
St : Stimulus.
UV : Ultra-Violets.
FCF : Fréquence Critique de Fusion.

PREMIERE PARTIE

G E N E R A L I T E S

CHAPITRE I

ELECTROPHYSIOLOGIE DU SYSTEME VISUEL

L'exploration de la fonction visuelle chez l'Homme est soumise aux éléments subjectifs de la perception par le sujet. L'avantage d'une approche électrophysiologique est double :

- apporter des critères objectifs et quantifiables du fonctionnement visuel, normal ou pathologique chez l'Homme,
- traduire les phénomènes physiologiques chez l'Animal.

Par là elle est la condition indispensable à une approche expérimentale de la vision.

Un certain nombre de définitions nous permettra de situer l'exploration électrophysiologique visuelle à ses divers niveaux.

On connaît depuis fort longtemps, l'existence d'un potentiel rétinien de repos (DU BOIS RAYMOND 1849).

Le champ électrique rétinien peut être recueilli entre deux électrodes, l'une cornéenne ou sclérale, héritant de l'électropositivité des couches internes de la rétine, l'autre périorbitaire, reflet de l'électronégativité des couches externes.

Le déplacement du champ électrique rétinien lors de mouvements oculaires entre les électrodes situées au pourtour de l'orbite, est à la base de l'électro-oculographie.

Sous l'effet d'une stimulation photique, la rétine développe un potentiel d'action, modifiant le potentiel de repos. Les courants d'action produits seront recueillis entre une électrode cornéenne, et une électrode périorbitaire.

L'électrorétinogramme (ERG) s'inscrit sous forme d'une onde complexe, expression globale de l'activation de l'épithélium sensoriel.

La rétine élabore le message visuel qui est transmis à distance. Un potentiel évoqué (PE) peut être ainsi recueilli à distance au niveau des structures visuelles.

Chez l'Animal un potentiel évoqué peut être produit par stimulation photique, mais également par stimulation électrique. L'enregistrement est possible au niveau des diverses structures cérébrales intéressées, par stéréotaxie.

Chez l'Homme, on reconnaîtra un potentiel évoqué visuel dans les variations induites par un stimulus photique au niveau de l'électroencéphalogramme en regard des aires occipitales réceptrices.

CHAPITRE II

L'ELECTRORETINOGRAPHIE

"L'électrorétinogramme (ERG) est l'inscription graphique du courant d'action rétinien déclenché par une variation suffisamment intense de l'éclairement rétinien" (JAYLE).

A la suite de nombreux travaux expérimentaux et cliniques, l'électrorétinographie est une technique bien codifiée (JAYLE, BOYER et SARACCO 1965) dont la signification paraît établie (BROWN 1968).

Recueilli par méthode bipolaire entre une électrode cornéenne et une électrode extraoculaire, l' ERG est représenté par une onde polyphasique, traduction complexe de phénomènes élémentaires :

-l'onde a, est la déflexion initiale électronégative. Elle correspond à la sommation de potentiels de récepteurs au niveau des cellules sensorielles (cônes et bâtonnets) (ARDEN et IKEDA 1966).

-l'onde b, électropositive qui lui fait suite, correspond à une hyperpolarisation de la couche nucléaire interne rétinienne, et particulièrement au potentiel propagé au niveau des cellules bipolaires (YONEMURA et coll.1967).

Sur la partie ascendante se surimposent des potentiels oscillatoires, ondes "e" ou "humps" (COBB et

MORTON 1954) qui traduiraient l'activité du système photopique et seraient liées à l'activité des cellules multipolaires (YONEMURA et coll. 1967).

-l'onde a2 ne serait selon ALFIERI (1968) qu'une composante photopique, assimilable à une onde e. Les éléments plus tardifs sont moins proprement rétiniens.

-l'onde b' électronégative lente serait seulement liée à l'activité de la musculature irienne.

-l'onde c a une origine moins proprement rétinienne, fait intervenir le réflexe pupillaire (MONNIER 1948) et peut-être le réflexe accomodatif.

-l'onde d est liée à un "off effect" lors de stimulus de longue durée, et n'est pas observée dans les conditions habituelles d'examen chez l'Homme. En pratique, seules les ondes a et b correspondent à l'activité spécifique rétinienne.

Compte tenu de ces données, l'ERG doit être considéré comme un témoin global de l'activité rétinienne et comme exprimant la dualité rétinienne.

L'ERG est la résultante de phénomènes synaptiques au niveau rétinien. Sans rapport immédiat avec la transmission de l'influx nerveux, c'est essentiellement un témoin permettant de juger de l'état fonctionnel de la rétine.

En effet :

-les décharges d'influx nerveux dans le nerf optique précèdent l'onde b ;

-l'extinction ERG des rétinites pigmentaires est compatible avec la persistance d'une perception visuelle ;

-des interventions pharmacodynamiques entraînent l'extinction ERG sans modification des décharges unitaires dans le nerf optique (NOELL 1958).

La rétine est un centre d'élaboration et d'intégration de l'information visuelle, comme le traduit l'existence de champs récepteurs visuels au niveau des cellules multipolaires. Elle fait intervenir des phénomènes d'inhibition latérale, où les cellules amacrines et les éléments d'interaction horizontale de la plexiforme externe jouent un rôle important (IMBERT 1970). Elle est sous le contrôle de fibres centripètes articulées avec les cellules bipolaires.

L'ERG influencé par ces éléments, est une réponse globale à un stimulus lui-même peu différencié, jouant sur l'ensemble de la rétine, où les phénomènes d'inhibition et d'interaction jouent un rôle important.

Il n'en est pas moins un témoin précieux du fonctionnement rétinien permettant particulièrement d'exprimer et d'analyser la dualité rétinienne.

Depuis AUERBACH et BURIAN (1955) on sait que l'ERG est la résultante de l'action des deux systèmes, photopique et scotopique, que l'on peut mettre en jeu de manière variable selon les paramètres de stimulation.

La mise en jeu de l'appareil scotopique au cours de l'adaptation à l'obscurité se traduit à l'électrorétinogramme, par l'individualisation d'accidents tardifs a2 et b2 au sein des ondes a et b. La stimulation monochromatique au bleu paraît spécifique de cet appareil.

A l'inverse l'appareil photopique se traduit par les accidents précoces a_1 et b_1, cependant qu'il est électivement stimulé par la stimulation monochromatique rouge.

L'usage de l'ERG dynamique en clinique humaine (FAURE et coll. 1951 ; CHABOT 1952, JAYLE et coll. 1965), pratiqué à divers stades d'adaptation photopique et scotopique, et utilisant des stimulations monochromatiques variées, permet ainsi une dissection fonctionnelle individualisant la qualité respective des appareils photo et scotopique.

On ne peut cependant affirmer qu'il y ait superposition anatomique de l'appareil photopique avec la rétine maculaire à cônes, ou de l'appareil scotopique avec la rétine périphérique riche en bâtonnets. Les études expérimentales chez les Animaux à rétine à bâtonnets (Gecko.) ou les Animaux à rétine à cônes (Sciuridés) montrent en effet que les cônes présentent un certain degré d'adaptation scotopique, et les bâtonnets une réponse partielle mais certaine à l'adaptation photopique. La différence entre les types de réponse photo ou scotopique des régions riches en cônes ou bâtonnets des rétines "mixtes", est donc plus d'ordre quantitatif que qualitatif.

La levée d'une inhibition photoscotopique (PERDRIEL 1968) au cours de l'adaptation à l'obscurité favorise l'identification de ces deux composantes et paradoxalement on peut mieux juger de la valeur et de la réactivité de l'appareil maculaire en adaptation mésopique (DESCAMPS 1967, BESSIERE et coll. 1967).

Témoin de l'activité rétinienne, l'ERG est précieux pour analyser en clinique la valeur fonctionnelle de la rétine, et expérimentalement évaluer l'impact de certaines substances pharmacodynamiques.

En clinique humaine l'ERG permet de reconnaître la valeur fonctionnelle de la rétine ce qui est particulièrement utile lorsque les milieux transparents sont opacifiés, et identifier les lésions rétiniennes fonctionnelles ou organiques portant sur la macula ou la rétine périphérique et la vascularisation rétinienne.

Les interventions pharmacodynamiques ont été particulièrement étudiées chez l'Animal par GRANIT, par NOELL, par DANIS, dont les études sont résumées dans le rapport de JAYLE et coll., à la Société d'Ophtalmologie de langue française (1965). Outre l'intérêt pour l'analyse formelle de l'ERG, les drogues exercent une action différentielle sur les composantes et elles ont l'avantage de montrer l'interaction ou les perturbations du métabolisme rétinien.

CHAPITRE III

POTENTIELS EVOQUES VISUELS CHEZ L'ANIMAL (NOTIONS GENERALES)

On peut définir le potentiel évoqué visuel (PEV) comme l'activité recueillie au niveau des structures centrales sous l'effet d'une excitation portée sur la voie spécifique.

Le PEV peut être produit par un stimulus sensoriel (flash) exprimant la réactivité d'ensemble du système, ou bien par un stimulus électrique, plus synchronisant, porté en divers points de la voie. Lors de stimulus électrique, trois possibilités s'offrent : choc unique , double choc permettant l'étude du cycle d'excitabilité, et choc répétitif tétanisant reproduisant une réponse analogue à celle du stimulus physiologique.

L'exploration ou la stimulation en divers points de la voie spécifique permet une analyse fine du comportement de chaque structure.

La technique des potentiels évoqués a précisé considérablement nos connaissances sur la physiologie du système visuel, synthétisées en particulier dans l'ouvrage de STERIADE (1969) .

Nous rappellerons d'abord quelles sont les structures où se répartissent les potentiels évoqués visuels, puis quel modelage leur font subir les structures de contrôle.

I - SYSTEMATISATION .

Les potentiels évoqués primaires, caractéristiques des structures visuelles spécifiques, sont des réponses à courte latence. On les reconnaît le long de la voie visuelle - tractus optique, corps genouillé latéral, tectum (toit optique ou colliculus superior) et cortex visuel primaire strié et parastrié (aires 17 et 18 de BRODMANN, chez le lapin aires visuelles I et II de THOMPSON).

D'une manière générale à ces niveaux, le potentiel évoqué est polyphasique avec :

-des éléments précoces ;

-suivis d'une post-décharge oscillatoire.

Comme le montrent les corrélations avec les enregistrements unitaires par microélectrodes, la déflexion initiale est de nature présynaptique, exprime l'influx afférent ; la post-décharge à participation post-synaptique répond à un remaniement de l'information au niveau de la structure considérée.

Le phénomène oscillatoire évoqué au tractus optique (TO) par stimulation photique est la conséquence de décharges rythmiques des cellules ganglionnaires rétiniennes, séparées par des périodes d'inhibition (CRAPPEL et NOELL 1963).

La stimulation électrique permet en outre d'individualiser dans le nerf optique, trois types de fibres à vitesse de conduction différente.

La réponse géniculée, enregistrée dans le genouillé latéral (CGL) comprend une déflexion initiale suivie d'une post-décharge où interagissent les afférences rétiniennes, et un contrôle au niveau des synapses genouillées.

Le noyau ventral du CGL par contre est régressif chez les mamifères supérieurs, bien développé chez le lapin. C'est en fait une structure dérivée, recevant surtout les afférences du cortex visuel.

Au niveau du tectum, la nature post-synaptique de la post-décharge bien élucidée par GALIFRET (1966), traduit l'articulation multisynaptique des afférences visuelles : le tectum est capable de fournir des réponses polyphasiques à une incitation rétinienne réduite à la monophasicité.

La réponse corticale est plus complexe avec :

- une activité primaire précoce due à la volée rétinienne, "à la transmission de l'information" (avec une latence de 20 à 25 ms avec stimulation photique chez le lapin). (elle correspond à l'onde a).
- un complexe post-primaire, constituant de réverbérations intracorticales, lié au "début du traitement de l'information, et peut être son engrammation précoce" (SHAGASS 1965). Cette activité qui survient avec une latence de 40 à 50 ms est soumise aux influences spécifiques (degré d'illumination) et aux influences réticulaires marquées au moins chez le lapin (FUSTER et DOCTER 1962). Il correspond à l'onde b (STERIADE 1969 p. 70).
- une activité secondaire bien plus tardive, correspondant à un "input" additionnel dans des structures non spécifiques (vers 150 - 300 ms).

Les réponses corticales non primaires sont caractérisées par leur plus grande latence, leur fatigabilité, une réactivité différente des primaires selon les états de vigilance, et une sensibilité marquée aux interventions pharmacologiques.

Ces réponses, en dehors des aires corticales proprement visuelles, sont retrouvées dans les aires "associatives", mais aussi dans des aires hétérosensorielles, ou motrices.

Reconnues chez l'Animal éveillé, avec implantation chronique d'électrodes, les réponses non primaires

sont sytématisées selon leur sensibilité à la chloralose depuis BUSER et BIGNALL (1967).

-Les réponses de type I sont "non primaires spécifiques". Chez le chat elles répondent à une pro - jection au gyrus supra sylvien latéral, au gyrus orbitaire, et aux aires ectosylviennes à partir des relais visuels sous-corticaux (CGL et complexe Pulvinar -LP).

-Les réponses de type II sont retrouvées au niveau des aires "associatives" de convergence hétérosensorielle (chez le chat gyrus marginal antérieur, gyrus suprasylvien moyen gyrus sigmoïdien antérieur et postérieur), et au niveau du cortex moteur. Ces projections se font à partir de relais réticulaires, et thalamiques aspécifiques (noyau réticulaire, centre médian, parafasciculaire).

Signalons seulement ici sans les détailler d'autres projections aspécifiques, en particulier vers le tronc cérébral et le cervelet.

II - SIGNIFICATION .

L'étude expérimentale des potentiels évoqués amène à considérer dans le système visuel, plusieurs appareils :

-Un appareil spécifique primaire, caractérisé par des réponses primaires précoces. Intéressant le cortex visuel strié, et les relais spécifiques (CGL), cet appareil est en relation avec les phénomènes perceptifs.

-Un appareil spécifique non primaire lui est annexé, avec des projections corticales non striées, et

un relais sous-cortical spécifique (CGL, Pulvinar). L'activité du tectum où intervient une réverbération corticale, paraît du même type. L'ensemble de ce système paraît établir les relations d'interprétation sensorielle, et de réalisation sensorimotrice, particulièrement intéressées dans la vision binoculaire.

-Un appareil aspécifique, en relation avec les phénomènes tardifs des potentiels évoqués. Cet appareil met en jeu les structures de convergence sous-corticale (réticulaire, thalamus aspécifique) et les projections corticales associatives. Il paraît surtout en relation avec les phénomènes de vigilance, et l'intégration des phénomènes visuels dans le comportement.

A la dispersion spatiale du message visuel séparant les informations perceptives et l'intégration associative répond la dispersion temporelle des potentiels évoqués, en éléments précoces spécifiques primaires et éléments tardifs secondaires.

Il ne faut cependant pas demander aux potentiels évoqués d'être l'expression univoque de "l'influx nerveux". Il serait du reste arbitraire de vouloir assimiler "l'influx nerveux" à un phénomène "électrique", alors que l'on connaît les corrélations avec des phénomènes synaptiques, membranaires, et biochimiques. Enregistré par macroélectrodes, le potentiel évoqué a pour projet et comme limite, d'exprimer l'activité globale mise en jeu par le message visuel dans la structure étudiée. A chaque niveau l'information est remaniée, élaborée. Le PE donne une image globale de ces transformations.

Néanmoins, essentiellement grâce aux corrélations avec les enregistrements unitaires en microélectrodes, on sait actuellement individualiser au sein des potentiels évoqués les composantes pré et post-synaptiques, que le PE soit obtenu par stimulation photique ou sensorielle.

Ainsi, exprimant la diversité du système visuel, les PE sont soumis comme lui à l'activité modulatrice de structures de contrôle. Les modifications des PE sous l'influence de ces structures, sont le critère irremplaçable des modifications de la réactivité du système visuel.

III - CONTROLE .

Le retentissement du contrôle visuel, sur les potentiels évoqués peut être envisagé à trois niveaux :

- contrôle spécifique dépendant des conditions de stimulation visuelle,
- contrôle aspécifique faisant intervenir les structures centrales,
- modifications pharmacodynamiques jouant différentiellement sur les structures centrales.

a) Le contrôle spécifique est exercé selon les variations de l'ambiance lumineuse, et tient à une interaction géniculo-corticale.

Ces phénomènes sont exprimés par l'effet de CHANG : lors de l'illumination, les potentiels évoqués géniculés sont atténués. Au niveau cortical l'onde primaire du PE indicateur de l'activité rétinienne phasique est également atténuée. Par contre la décharge post-primaire subit une potentiation remarquable.

Ce phénomène peut être interprété de la manière suivante : l'illumination réduit les décharges spontanées "activité tonique" rétiniennes, majorées au contraire à l'obscurité. Par un double jeu de facilitation et de réduction de l'inhibition tonique rétinienne exercée

sur le CGL, le contrôle inhibiteur géniculocortical est levé. Il s'ensuit une potentiation du PE au niveau cortical avec augmentation de la réponse phasique (STERIADE 1969 p. 139-141).

Ce phénomène traduit l'inhibition géniculocorticale et le rôle de filtre exercé par le CGL sur la transmission du message visuel. C'est l'aspect visuel des variations du rapport "signal/bruit de fond" (BARLOW 1957).

Les conditions d'adaptation à la lumière majorent en effet la capacité d'amplification du message visuel au niveau cortical, au profit d'un affinement perceptif et discriminatif.

Particulièrement démonstratif chez le chat dont la rétine est de type E "excitateur" (GRANIT), le contrôle spécifique de la réactivité géniculo-corticale par l'activité tonique de la rétine est moins direct chez le lapin, où le contrôle géniculé s'exerce surtout par un détour réticulaire (ARDEN et SÖDERBERG 1961).

b) Le contrôle aspécifique est exercé par les structures sous-corticales de convergence (complexe Pul-LP, aires hypothalamiques et à projection diffuse-formation réticulaire, réticulaire rostrale du thalamus aspécifique, particulièrement le centre médian).

Les structures aspécifiques modulent la réactivité synaptique, et de ce fait,les PE au niveau des structures visuelles en fonction du degré de vigilance.

-L'éveil réticulaire exerce une action facilitatrice sur les synapses genouillées (CORDEAU et coll. 1965, DAGNINO et coll. 1965, CHI 1968). DUMONT et DELL 1960, FUSTER et DOCTER 1962 ont noté chez le lapin implanté chronique, l'augmentation du complexe secondaire dans le Cx Vis après stimulation réticulaire.

-Au cours du sommeil, les effets sont différents dans le sommeil lent, et au cours des phases paradoxales.

Le sommeil lent réduit les activités évoquées primaires et accroît les réponses associatives (GUILBAUD 1968, ALBE-FESSARD 1968, BENOIT 1968).

Par contre le sommeil paradoxal s'accompagne lors des phénomènes phasiques d'un barrage pré-synaptique intense à l'égard des stimulations physiologiques.

Les potentiels évoqués en région primaire sont diminués ou même abolis lors de stimulation photique (MOURET 1963, BIZZI 1966), alors que par stimulation électrique portée au nerf optique les réponses primaires sont exacerbées (BENOIT et coll. 1968).

Le balancement des influences facilitatrices et inhibitrices entre système aspécifique et spécifique, paraît suggérer une interrelation par un double contrôle inhibiteur, du cortex spécifique sur la transmission aspécifique, ou du cortex associatif, sur les relais spécifiques, selon un mécanisme analogue à celui du système somesthésique. Un tel mécanisme reste cependant hypothétique, bien que des interactions spécifiques aspécifiques aient été mises en évidence (MEULDERS et coll. 1965, 1966, STERIADE et DEMETRESCU 1967, et in STERIADE 1969, p. 161-164). Encore convient-il de remarquer que, dans le système visuel, le premier relais est au niveau de la rétine, dans l'articulation entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires.

IV - INTERVENTIONS .

Selon le lieu et le mode de leur action, les drogues actives sur le système nerveux central induisent des modifications des potentiels évoqués visuels. Quatre types de réaction peuvent être décrits :

1 / TYPE BARBITURIQUE :

Les hypnotiques, à côté d'une action centrale, modulent la réactivité des voies afférentes, en particulier par phénomène d'inhibition présynaptique, ils réduisent l'amplitude des PE primaires.

Les barbituriques qui pourtant majorent l'amplitude de l'ERG (DANIS 1959) déprimen t les réponses centrales associatives et les composantes secondaires des PE spécifiques (FUSTER et DOCTER 1962, DOCAMPO et coll. 1967).

Leur action élective sur la réticulaire et au niveau des relais aspécifiques à faible marge de sécurité, majorant l'effet de "filtrage" (ALBE FESSARD 1969) rend compte d'une atteinte secondaire avec conservation des réponses primaires.

Au cours de l'anesthésie barbiturique (ARDUINI et HIRAO (1960) la potentiation par illumination reste conservée, traduisant l'intégrité des structures primaires.

D'autres drogues agissent de manière similaire, mais les études chez l'Animal de PE sous intervention pharmacodynamique restent fragmentaires. Les données essentielles jusqu'à présent publiées, sont curieusement celles du domaine de la clinique humaine, où l'interprétation directe du mode d'action reste aléatoire (voir chapitre suivant).

Chez l'Animal nous relèverons cependant l'effet suppresseur sur les réponses associatives du Diazepam et Nitrazepam avec absence d'effet sur les composantes spécifiques du PE. Cet effet plus marqué pour le Nitrazepam est bien plus net encore que pour les barbituriques (STEINER et coll. 1969, SHERWIN et coll. 1971).

2 / TYPE CHLORALOSE .

L'anesthésie au chloralose a des effets inverses de ceux des barbituriques : majorant les réponses secondaires et associatives, elle déprime les réponses spécifiques (BUSER, BIGNALL 1967, ALBE FESSARD et coll. 1968).

3 / TYPE AMPHETAMINE .

Les amphétamines ont une action d'éveil cortical, dont les effets minent la stimulation réticulaire (FUSTER et DOCTER 1962) en accentuant les réponses secondaires. Un effet éveillant identique paraît dévolu à l'histamine (MONNIER et coll. 1969).

4 / TYPE CARDIAZOL .

Le cardiazol produit l'irradiation des PEV au

cortex frontal et moteur, par le biais de facilitations cortico-corticales (réponses à courtes latences), et d'irradiations cortico-sous-corticales (à longue latence) (GASTAUT et HUNTER 1950, HUNTER et INGVAR 1955).

*

L'étude des potentiels évoqués visuels chez l'Animal présente ceux-ci comme les témoins de variations d'activité synaptique, révélateurs de la mise en jeu des structures qui contrôlent le système visuel.

A côté des facteurs de variation spécifiques (paramètres de stimulation et d'adaptation) des facteurs de variation non spécifiques, liés surtout à la vigilance, interviennent.

Si ces éléments présentent un grand intérêt pour l'étude physiologique du système visuel, ils sont un obstacle à une approche standardisée, nécessaire en pharmacodynamie.

On doit remarquer que de nombreuses expérimentations sur les potentiels évoqués visuels font appel à des préparations très extraphysiologiques (préparations encéphale isolé, transsection précolliculaire, ou expérimentation en aigu).

L'étude des potentiels évoqués visuels chez l'Animal chronique et éveillé reste parcellaire et incomplète.

Ceci tient en partie à la variabilité des PEV liée aux modifications de vigilance et à l'habituation, qui d'ailleurs ont aussi un retentissement pupillaire important (NAQUET et coll. 1960, FERNANDEZ-GUARDIOLA et coll. 1961 et 1964, BERGAMINI et coll. 1965).

Dans nos expérimentations le respect de certaines règles méthodologiques nous a permis d'obtenir une reproductibilité constante des PEV. Nous discuterons en leur place les méthodes employées. Signalons ici que les conditions essentielles d'une expérimentation chez l'Animal chronique reposent sur :

-la standardisation des conditions d'adaptation lumineuse ;

-l'atropinisation oculaire ;

-l'utilisation systématique d'un blépharostat maintenant les yeux ouverts.

Dans des conditions d'examen standardisé, en utilisant concurremment stimuli photiques et électriques - chez le même Animal - l'examen des PEV aux divers niveaux des centres visuels permet une étude structurale des interactions centrales et pas seulement visuelles.

L'Animal chronique avec électrodes implantées dans le système visuel, "préparation visuelle chronique" (PVC), réalise un modèle expérimental offert à l'étude non seulement de la fonction visuelle, mais aussi des facteurs pharmacodynamiques ou comportementaux susceptibles d'interférer avec elle.

Ce modèle expérimental présente un avantage essentiel : la possibilité de corrélation avec les PEVM Humains.

CHAPITRE IV

POTENTIEL EVOQUE VISUEL CHEZ L'HOMME

Chez l'Homme le potentiel évoqué visuel est recueilli au niveau du scalp, à partir de l'électroencéphalogramme.

L'obtention du PEV est soumise à certaines contraintes :

- siège profond des aires visuelles réceptrices, aux versants de la scissure calcarine à la face interne des lobes occipitaux ;
- enregistrement à distance à travers les enveloppes cérébrales et le cuir chevelu ;
- importance du "bruit de fond" de l'activité cérébrale spontanée. Les potentiels évoqués recueillis au scalp ont une amplitude de 1 à 5 µ-volt, alors que la valeur moyenne pour le rythme alpha est de 50 µ-volt.

Les techniques d'enregistrement ont recours à l'extraction du "signal" du bruit de fond, soit par superposition graphique, soit par l'intermédiaire d'un calculateur.

Par répétition d'un nombre suffisant de mesures, on somme électivement le PEV, contingent dans le temps du stimulus visuel, alors que l'activité de fond aléatoire s'annule.

On obtient ainsi en 50 ou 100 mesures un potentiel évoqué visuel moyen ou PEVM.

1 / SIGNIFICATION DES PEVM .

Le PEVM exprime l'arrivée de l'influx visuel au cortex occipital. Il est influencé préférentiellement par les phénomènes maculaires. Il a néanmoins une signification complexe. Précisons ces trois points.

-Il est indiscutable que les composantes précoces du PEVM proviennent essentiellement de la scissure calcarine. Le PEVM exprime en effet exactement l'activité moyenne des cellules occipitales (FOX et O'BRIEN 1965, CREUTZFELDT et KUHNT 1967).

Lors d'atteintes de conduction de la voie optique le PEVM présente un retard des temps de culmination pour ses accidents précoces (MONNIER et coll. 1954, 1967, RAVAULT et coll. 1966, PLANE et coll. 1969 , GERVAIS 1970) .

-Le PEVM exprime préférentiellement les phénomènes maculaires.

En effet les influx originaires de la rétine périphérique sont soumis à une convergence considérable (une seule fibre pour plusieurs centaines de bâtonnets), la transmission pour les cônes se fait souvent fibre à fibre, avec un haut pouvoir de résolution.

Le PEVM bénéficie ainsi de l'amplification corticale prédominante des voies maculaires (COPENHAVER et PERRY 1964).

L'atteinte élective des PEVM en stimulation rouge lors des atteintes maculaires ou des névrites rétrobulbaires axiles, confirme cliniquement ce phénomène

(VAN BALEN et coll. 1966, DE VOE et coll. 1968, ALFIERI et SOLE 1968, 1971).

-Le PEVM a une signification complexe, bien que soumis surtout à la représentation des fibres maculaires, il traduit également, l'activité des aires striées et parastriées (SCHNEIDER 1969).

De fait on peut décomposer le PEVM en une réponse primaire, correspondant aux accidents précoces, davantage liée aux phénomènes spécifiques, et une réponse "secondaire", plus tardive, où jouent les interférences psychosensorielles.

Ces éléments "intégratifs" sont fort intéressants pour la physiologie visuelle (JAYLE et coll. 1971) ou pour les études psychopathologiques (VASCONETTO et coll.1971, LELORD et coll. 1972, BERARD et coll. 1972).

Mais pour l'exploration fonctionnelle de la voie visuelle, ils sont surtout une gêne. Ceci nous conduit à discuter les limites de la méthode des PE, où interviennent deux éléments, la variabilité des PEVM, et leur trop grande sensibilité.

a) La variabilité est essentiellement inter-individuelle .

-liée à l'âge (DUSTMAN et BECK 1966, FERRISS et coll. 1967, FOGARTY et coll. 1969),

-aux conditions psychoaffectives. Les modifications de vigilance, ou les phénomènes d'habituation, ont un retentissement sur les PEVM (CORLETTO et coll. 1966, BERGAMINI et coll. 1966, CIGANEK 1967, FAURE et coll. 1968, TECCE 1969, KOPELL et coll. 1972). Les PEVM sont influencés de même par les conditions affectives (DAVIS 1964) ou les caractères de la perception (VAUGHAN 1966, SHAGASS et coll. 1961 et 1968, KARLIN 1970, MAC ADAM 1971).

b) Mais également une variabilité intra - individuelle liée aux conditions de vigilance doit être signalée. Les variations portent alors sur l'amplitude, ce qui souligne l'importance qu'il faut attribuer à l'étude des temps de culmination, peu affectés par les modifications de vigilance.

c) La sensibilité excessive de la méthode. Dans le "brouhaha" de l'EEG les potentiels évoqués isolent certaines voix privilégiées. Mais elles restent influencées par l'ambiance. Les rapports du PE avec le rythme alpha dans son amplitude, et pour la post-décharge, sont indiscutables pour REMOND et LESEVRE (1967).

"Les PEVM sont altérés dans la plupart des affections cérébrales organiques intéressant seulement les voies visuelles ou étendues à des parties plus ou moins importantes du cerveau sinon à son ensemble.

Cette sensibilité excessive du PEVM aux affections cérébrales les plus diverses représente plutôt un inconvénient au point de vue diagnostic" (GASTAUT 1964, p. 82).

Mais les difficultés inhérentes à la méthode peuvent être levées par l'application de deux principes :

-conditions techniques standardisées ;

-respect d'indications précises.

En fait, la "variabilité" des PEVM est souvent "la variabilité" des techniques, d'un laboratoire à un autre (appareillages, conditions de stimulation et d'ambiance, etc...) justifiées par des pôles d'intérêt très divers.

L'adoption d'une même terminologie, sur les bases présentées par CIGANEK, au moins en France, depuis le colloque de Marseille en 1964, a facilité les communications.

C'est surtout la rigueur et la standardisation des conditions d'examen qui permettent une reproductibilité satisfaisante des résultats.

Il est ainsi souhaitable en Exploration Fonctionnelle d'étudier simultanément l'électrorétinogramme et les potentiels évoqués. L'électrorétinoencéphalographie, est la méthode que nous pratiquons sous la direction du Professeur FAURE, depuis plusieurs années. (FAURE et coll. 1952, 1968, 1971).

En définitive ce qui justifie l'intérêt des PEVM, c'est la précision des résultats apportés en clinique.

2 / LA METHODE EREG EN EXPLORATION CLINIQUE.

L'électrorétinoencéphalographie dynamique (EREG) couplant enregistrement de l'ERG et du PEVM réalise l'exploration simultanée des deux pôles périphérique et central du sytème visuel.

L'interprétateur dispose ainsi d'un contrôle par l'ERG des paramètres rétiniens, des conditions d'adaptation et de stimulation, possibilité précieuse en pathologie (BOHAR et coll. 1966, FRANÇOIS et coll. 1966, 1968, JACOBSON et coll. 1968).

On peut en particulier apprécier directement la valeur du temps rétinocortical (FAURE et coll. 1951) Le passage de l'influx selon les critères de MONNIER (1954) est évalué, au niveau rétinien par l'onde a, et au niveau central par le délai de culmination de l'onde III.

L'étude dynamique des potentiels évoqués au cours de l'adaptation à l'obscurité (GASTAUT et coll. 1966, SHIPLEY 1966, ALFIERI et SOLE 1968, PERRY et coll. 1968), et de leurs variations en stimulation monochromatique (MONNIER et ROZIER 1967, BURKHARDT et RIGGS 1967) permet avec plus de sûreté l'identification des divers accidents des PEVM, et favorise l'analyse des fonctions photo et scotopiques.

Actuellement, la méthode EREG s'inscrit, et doit s'inscrire encore davantage dans la batterie des explorations visuelles. Elle offre en effet un critère objectif du fonctionnement visuel.

Quoique, après une stimulation par flash diffus, les résultats soient bien plus globaux que ceux de beaucoup d'explorations spécialisées, les PEVM sont particulièrement précieux pour éliminer le facteur subjectif de l'examen. Ceci est fort appréciable chez l'enfant, le sujet obnubilé, ou lors d'incidences médicolégales.

3 / INDICATIONS DE L' EREG .

Il est important de mentionner que l' EREG pour le patient n'offre pas d'autre inconvénient que ceux de l'électrorétinographie. C'est une méthode sans danger que nous pratiquons aisément, chez de jeunes enfants, à partir de quatre ans.

Nous indiquerons ici brièvement, de manière non limitative, les renseignements que cette technique apporte au clinicien. Ce rappel est nécessaire pour préciser comment les PEVM traduisent le retentissement d'affections visuelles, périphériques ou centrales.

Les indications de l'EREG recouvrent celles de l'ERG, mais en les précisant et les enrichissant. L' EREG est la seule méthode objective pour traduire ce qui se passe après le deuxième neurone de la voie visuelle.

Les renseignements essentiels sont fournis dans les atteintes de la voie visuelle pré et rétrochiasmatique, certaines anomalies centrales spécifiques et non spécifiques et en neuropharmacologie.

A/ ATTEINTES VISUELLES PRECHIASMATIQUES .

La stimulation monoculaire permet d'identifier les affections unilatérales par comparaison au côté sain.

La stimulation monochromatique différencie les atteintes maculaires et périphériques.

L'adaptation à l'obscurité accentue les anomalies d'origine fovéale, qu'elles soient dues à une atteinte rétinienne, ou à une lésion du faisceau maculaire du nerf.

1- Cécités : la présence ou non d'ERG, l'existence ou non d'un PEVM permettent une évaluation pronostique.

2- Affections rétiniennes.

Dans cette indication d'élection de l' ERG les potentiels évoqués accroissent la sensibilité de l'examen, apprécient le retentissement fonctionnel, et l'extension des lésions. Ceci est particulièrement intéressant dans des affections où la perception peut demeurer alors que l'ERG est aboli.

Dans les rétinites pigmentaires (ARDEN et coll. 1968, AUERBACH et coll. 1968) comme dans les dégénérescences maculaires (ALFIERI et SOLE 1971), et même dans les atteintes fonctionnelles rétiniennes, héméralopie essentielle et dyschromatopsie (AUERBACH et coll. 1966, FISHMAN et coll. 1966), les potentiels évoqués présentent des anomalies caractéristiques. Les anomalies peuvent être partielles (disparition des composantes précoces du PEV) mais surtout qualitatives. Selon le mode de stimulation (disparition du PEV en stimulation monochromatique rouge des dégénérescences maculaires, disparition au bleu dans les atteintes rétiniennes périphériques étendues).

La sensibilité de l'EREG en fait un témoin précieux, des atteintes rétiniennes débutantes parfois à un stade infraclinique. Enfin, c'est la seule méthode pour reconnaître l'intégrité maculaire, lors d'atteinte des milieux transparents de l'œil et guider les indica - tions opératoires.

3- Les affections du nerf optique sont une indication particulièrement précise.

-l'extinction unilatérale des PEVM exprime l'interruption de la conduction, après traumatisme par exemple, alors que l'ERG reste normal, ou hypernormal (PLANE et coll. 1969, JAYLE et coll. 1971) ;

-les affections inflammatoires du nerf optique ont une traduction particulièrement nette au niveau des PEVM, avec retard de culmination des accidents précoces (GERIN et coll. 1966, PLANE et coll. 1969, RAVAULT et coll. 1966, 1968, ROUHER et coll. 1969) ;

-au sein de ces affections les névrites axiles atteignant préférentiellement le faisceau maculaire, telles celles des scléroses en plaques, sont particulièrement mises en évidence, même à un stade infraclinique (GERVAIS 1970, RICHEY et coll. 1971).

B/ ATTEINTES VISUELLES RETROCHIASMATIQUES .

Ici, les résultats les plus intéressants sont ceux des cécités corticales où les critères objectifs habituels restent cruellement décevants (GASTAUT et coll. 1963, KOOI et coll. 1966).

Dans les hémianopsies, les troubles localisés du champ visuel, les résultats sont plus inconstants, réservés aux atteintes étendues des projections maculaires (VAUGHAN et coll. 1963, TASSY 1966, FISHER et coll. 1968, LEHMAN et coll. 1968, LESEVRE et coll. 1968). La méthode reste là d'un intérêt surtout formel.

C/ ATTEINTES PERCEPTIVES .

(Atteintes centrales spécifiques).

Dans les amblyopies unilatérales, l'évolution pronostique est grandement précisée par l'adjonction de l'étude des PEVM aux méthodes cliniques (ARNAL et coll. 1971).

La méthode identifie les atteintes maculaires organiques infracliniques, elle permet surtout d'évaluer le degré de fixité des troubles et de caractériser les amblyopies fonctionnelles où des phénomènes d'hypervigilance sont en rapport avec l'exclusion maculaire (VAN BALEN et coll. 1962, COPENHAVER et coll. 1964, PERRY et coll. 1968, FAURE et coll. 1968, CORCELLE et coll. 1969).

L'évolution du PEVM au rouge, et en adaptation scotopique chez des amblyopes à évolution favorable que nous avons pu personnellement noter, paraît recouper l'amélioration chez des malades similaires de l'acuité visuelle en basse luminosité ou AVD (BESSIERE et coll. 1967). Ceci semble suggérer une intéressante corrélation d'une méthode physique, le PEVM, et d'une méthode clinique l'AVD.

D/ ATTEINTES CENTRALES ASPECIFIQUES .

Individualisant au sein de la masse cérébrale, une structure fonctionnelle, les potentiels évoqués offrent des renseignements intéressants dans les épilepsies photosensibles (GASTAUT et coll. 1964, HALLIDAY et coll. 1965, MOROCUTTI et coll. 1966, HISHIKAWA et coll. 1967, BROUGHTON et coll. 1969, EBE et coll. 1969, FORSYTHE et coll. 1969).

Plus précisément la méthode révèle la sensibilité aux phénomènes recrutants aspécifiques, et paraît différencier les facteurs focaux ou centraux de la comitialité (RUCHKIN et coll. 1966). Ceci est sans commune

mesure, avec les résultats limités de l'épreuve de stimulation lumineuse intermittente de l'EEG.

Au même titre le retentissement de certaines encéphalopathies est mieux apprécié par les PEV que par l'EEG (EBE et coll. 1963, STRAUMANIS et coll. 1965, NISHITANI et coll. 1968).

Les PEVM ont ainsi valeur pronostique dans les troubles respiratoires et les séquelles anoxiques (NOELL et coll. 1960, GRAZIANI et coll. 1972).

Au cours des comas, enfin, les PEV mieux que l'EEG permettent une évaluation du degré de profondeur et de réactivité. Ils précisent des critères qui dans les cas de coma dépassé doivent être rigoureux (ARFEL et coll. 1967, 1971, LILLE et coll. 1967, GERIN et coll. 1969).

Les indications essentielles de la méthode EREG justifient son utilisation dans de nombreuses affections. Mais il est un domaine où les données encore fragmentaires semblent très riches, et appelées à un important développement : c'est celui de la neuropharmacologie.

4 / L' EREG EN NEUROPHARMACOLOGIE .

L'électroencéphalographie est souvent nécessaire pour le contrôle des drogues neuro et psychotropes. Cependant, bien que la distinction entre drogues désynchronisantes (adrénergiques et cholinergiques) et synchronisantes (neuroleptiques, narcotiques, drogues épileptogènes) recouvre assez bien la classification de J. DELAY, aux doses utilisées en clinique les interprétations doivent

être très nuancées (VERDEAUX G. et J. 1969). Il faut alors recourir à des méthodes plus lourdes (analyse de fréquence, intégration), ou à la polygraphie, au cours du sommeil en particulier (VINCENT et coll. 1972),pour obtenir des renseignements plus précis.

Les études encore parcellaires des PEVM au cours des traitements par les psychotropes apportent déjà des résultats, plus différenciés que l'EEG classique.

D'une manière globale, les hypnotiques agissent sur les PEV par une réduction en amplitude des composantes tardives, sans modifier les phénomènes précoces et ce aussi bien pour les barbituriques que pour des tranquillisants et anticonvulsivants (CORSSEN et coll. 1964, SOULAIRAC et coll. 1965, CORLETTO et coll. 1966 , POIRE et coll. 1967, SHERWIN 1971).

Lorsque les doses induisent le sommeil, l'effet s'inverse et la disparition des PE primaires traduit la déafférentiation sensorielle (CORSSEN et coll. 1969).

Les psychodysleptiques (mescaline, psylocybine, Ditran, LSD 25) ont un effet d'accentuation des réponses primaires, et d'inhibition des réponses tardives, en rapport avec le défaut d'intégration de messages visuels conservés, et source d'hallucinations (in GASTAUT et coll. 1964, BACHINI et coll. 1965, BROWN et coll. 1965, RYNEARSON et coll. 1968).

L'étude des potentiels évoqués visuels au cours de traitements où l'incidence visuelle est pourtant importante, n'a, à notre connaissance, pas encore été pratiquée.

Pourtant, c'est bien la méthode EREG qu'il paraît légitime d'interroger, lorsque certaines drogues, particulièrement certaines phénothiazines, et les antimalariques de synthèse risquent d'obérer la fonction visuelle.

CHAPITRE V

LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

L'usage des antipaludéens de synthèse est répandu sous tous les climats. A coté de leur effet schizonticide, ils présentent en effet une action antiparasitaire, au spectre assez large et une action antiinflammatoire.

A ce titre, ils sont volontiers utilisés de manière prolongée, dans les collagénoses, certaines affections rhumatismales et dermatologiques. Des prescriptions plus accessoires, mais impliquant également un traitement de long cours, recouvrent des affections très diverses : épilepsie, asthme, syndromes néphrotiques, maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, certaines néoplasies cutanées.

Nous envisagerons successivement, les particularités du métabolisme des APS dans l'organisme, les accidents secondaires des traitements qu'elles expliquent, et les possibilités de prévention de ces complications, que justifie une connaissance plus ou moins exacte de leur physiopathologie.

A / CHIMIE ET METABOLISME .

Les APS sont représentés essentiellement par les dérivés de la quinoléine et de l'acridine, plus accessoirement par les dérivés de la guanidine et de la pyrimidine.

Leurs propriétés pharmacodynamiques et toxicologiques sont cependant très voisines. Elles sont calquées sur celles du sulfate de chloroquine (spécialisé sous le nom de NIVAQUINE), substance que nous avons particulièrement étudiée car c'est l'APS dont l'usage est le plus répandu, et il peut être considéré comme antipaludéen de référence.

Introduite dans l'organisme, la chloroquine est éliminée exclusivement par voie rénale, mais cette élimination est lente, ce qui implique une accumulation du produit dans l'organisme.

Ainsi, après ingestion d'une dose unique de 300mg de chloroquine, en 48 heures, on ne retrouve dans les urines que 10 à 12 % du produit, et après sept jours, 25 à 28% seulement ont été éliminés (note technique SPECIA).

La toxicité du produit varie en fait selon la voie d'administration. Chez le rat (VARGA 1966) le D L 50 est de :

. 60 mg/ kg par voie intraveineuse,

. 102 mg/ kg par voie intrapéritonéale,

. 190 mg/ kg par voie sous-cutanée,

. 1080 mg/ kg par voie orale.

Chez le lapin (APPELMANS et coll. 1966) les doses toxiques sont comparables.

Chez l'Homme les doses utilisées de manière prolongée en thérapeutique sont de l'ordre de 2 à 5 mg/kg, et ne dépassent jamais 10 mg/kg en doses d'attaque.

Le produit s'accumule dans divers tissus de l'organisme. Des concentrations élevées, cent fois supérieures à celle du plasma ou des globules rouges, sont reconnues dans le foie et la rate, les poumons.

Les concentrations dans l'œil sont particulièrement élevées, bien plus que dans la plupart des organes réservoirs. Des dépôts se font à la cornée, à la choroïde, à l'iris, au corps ciliaire, au nerf optique et à l'épithélium pigmentaire (BERNSTEIN et coll. 1963, FRANÇOIS et coll. 1964, DALE et coll. 1965).

La concentration dans le cerveau n'est pas négligeable, non seulement après prise prolongée (PROUTY et coll. 1958), mais même après intoxication aiguë, comme l'atteste la persistance d'altérations électroencéphalographiques, parfois plusieurs dizaines de jours après l'intoxication, et alors même que le niveau de conscience est normalisé (DELBEC 1962, MELLERIO 1965, DESSAGNE 1971).

B / TOXICITE DE LA CHLOROQUINE .

Les effets toxiques sont fonction de la dose administrée.

L'intoxication aiguë massive, produit essentiellement des troubles cardiaques, des spasmes vasculaires particulièrement rétiniens, et des troubles neurologiques. L'amélioration de l'élimination urinaire, par acidification des urines, est insuffisante pour assurer l'excrétion du produit, et l'on recourt aux méthodes de dialyse pour éliminer les APS qui sont hydrosolubles.

Au cours des traitements prolongés, on observe d'une part des complications oculaires, les plus fréquentes et les plus classiques, graves parce que parfois irréversibles, et des complications extra-oculaires, généralement bénignes.

Les accidents secondaires des APS témoignent d'un tropisme pour les tissus ectodermiques, particulièrement, pour le tissu cutané et les phanères (dépigmentations et blanchiement), et pour les tissus de l'œil (dépôts cristalliniens et cornéens).

En fait, il y a une affinité particulière des APS, pour les tissus pigmentés. Les études expérimentales d'intoxication chronique chez l'albinos et l'Animal pigmenté montrent une prépondérance chez ce dernier des lésions au niveau des zones pigmentées. Ceci aussi bien chez le rat (BERNSTEIN et coll. 1963, MAC CONNEL 1964, FRANÇOIS et coll. 1964) que chez le lapin (DALE et coll. 1965, BABEL et coll. 1969). Des lésions sont néanmoins constatées chez l'albinos, mais plus tardivement que pour l'Animal pigmenté.

On considère généralement qu'il y a interférence entre le métabolisme de la mélanine et celui des APS. La chloroquine serait absorbée sur le granule de mélanine lui-même, ralentissant le "turn over"(taux de renouvellement) de la mélanine (RUBIN et coll. 1965).

La fixation par la mélanine de certaines substances à structure polycyclique (principalement phénothiazines et APS) est un phénomène bien connu depuis POTTS (1962).

La masse de mélanine jouerait un "effet-tampon" précieux pour l'organisme, peut-être préjudiciable pour certains tissus, particulièrement oculaires (MEIER - RUGE 1969).

Mais la mélanine ne résume pas les affinités des APS, qui paraissent attirés par tous les éléments pigmentaires, musculaires en particulier, ce qui rend compte des syndromes pseudo-myopathiques parfois observés (RENIER 1965, BERATO et coll. 1969, CHAPMAN et coll. 1969).

En fait, le mode d'action et les raisons de la toxicité des antipaludéens restent mal expliqués. Il est certain qu'ils présentent une affinité pour de nombreuses macromolécules (nucléo-protéines, mucopolysaccharides) et interagiraient avec certains enzymes cellulaires et microsomiaux (BERNSTEIN et coll. 1963, HEATH et coll. 1964, NASU 1969). Il y aurait en particulier une

inhibition de la tyrosinase qui intervient dans la synthèse de la mélanine (RUBIN 1965).

A ces perturbations métaboliques on attribue l'irréversibilité des troubles rétiniens et la constitution de la rétinopathie des antipaludéens, qui fait la gravité des complications.

C / LA RETINOPATHIE DES ANTIPALUDEENS .

Identifiée chez l'Homme d'abord par CAMBIAGGI en 1957, la rétinopathie spécifique a été reconnue en France en 1960 (GRUPPER et coll. JOULIA et BESSIERE). De nombreux travaux cliniques lui ont été consacrés (voir en particulier MAGENDIE 1965, SEDAN 1965, CHABANON 1972). L'affection n'est pas rare, puisqu'elle survient avec une fréquence de 3 à 4 %. On estime que le risque est appréciable après une dose de 200 g de chloroquine-base. Mais parfois, le délai est beaucoup plus bref, particulièrement dans les collagénoses et la lupoérythématoviscérite (BREGEAT 1970).

Un schéma pathogénique assez simple, paraît pouvoir être donné sur la concordance des rares données histologiques chez l'Homme, et de certaines données histologiques et biochimiques des rétinopathies expérimentales chez l'Animal. (Pour discussion voir in CHABANON 1972).

La chloroquine se fixe initialement à la mélanine choroïdienne et atteint l'épithélium pigmentaire lorsque le "filtre" mélanique est saturé.

Il se produit alors une migration des granules mélaniques vers les couches plus internes de la rétine, particulièrement les cellules bipolaires. La répartition diffuse des pigments, sans topographie péri-vasculaire différencie nettement l'affection des processus abiotrophiques. Les cellules sensorielles sont touchées tardivement. Successivement l'atteinte visuelle se traduira :

-par une lésion périfovéale, témoignant de la sensibilité préférentielle du rebord maculaire véritable "périfovéalopathie" (HACHE 1971) exprimée cliniquement par un scotome péricentral ;

-plus tard se produit une déshabitation des bâtonnets périphériques avec vision "tunnellaire" ;

-les cônes maculaires sont touchés en dernier.

Les phénomènes vasculaires (oblitération avec fibrocytose) sont également très tardifs.

Cependant, trois remarques permettent de mieux comprendre le schéma évolutif :

- La nutrition de l'épithélium pigmentaire et de l'article externe des photorécepteurs, par la vascularisation choroïdienne, explique la sensibilité de cette zone à l'accumulation toxique des APS (MEIER RUGE 1969).

La macula nourrie par imbibition serait ainsi plus résistante au toxique (HACHE 1971).

- La qualité de l'épithélium pigmentaire rend compte des différences de sensibilité de l'intoxication selon les individus.

La fragilité rétinienne au cours des collagénoses tiendrait à une atteinte de l'épithélium pigmentaire chez ces malades en dehors de toute intervention iatrogène (ARDEN et coll. 1964, KOLB 1965, BREGEAT 1970).

- Cependant, l'atteinte de l'épithélium pigmentaire n'est pas tout puisque les lésions rétiniennes peuvent survenir également chez l'albinos (MAC CONNEL 1964, FRANÇOIS et MAUDGAL 1964, KURTZ et coll. 1967, HODGKINSON et coll. 1970).

De fait, peut être parce que la vascularisation des couches internes rétiniennes n'est pas "protégée", l'atteinte des cellules bipolaires paraît primitive, et non pas secondaire aux migrations pigmentaires.

REINERT et coll. 1969, distinguent des altérations :

-primaires aux cellules bipolaires, avec dégénérescence ballonisante, et surcharge en substance apparentée aux gangliosides ;

-secondaires, aux cellules visuelles ;

-tertiaires, à l'épithélium pigmentaire, avec migration mélanique.

Selon ces auteurs, l'irréversibilité tiendrait à l'atteinte des cellules bipolaires, et non à l'épithélium pigmentaire dont l'altération par exemple par les phénothiazines reste réversible.

Au total, ce qu'il nous paraît important de souligner, à travers les conceptions pathogéniques, c'est l'incertitude relative actuelle sur la localisation de l'altération primitive de la rétinopathie.

Cliniquement, de même, que si les lésions initiales sont surtout maculaires ou périfovéales des variantes restent possibles.

L'étude de la rétinopathie des antipaludéens nous conduit à insister sur le risque d'irréversibilité des troubles particulièrement péjoratifs si l'altération est maculaire et le risque de persistance après suppression du médicament (VOISIN et coll. 1969).

Il faut donc établir un dépistage précoce de l'affection, par une surveillance ophtalmologique rigoureuse.

D / SURVEILLANCE OPHTALMOLOGIQUE .

Les inconnues qui persistent,quant à la pathogénie des troubles et au siège de la lésion initiale, imposent de recourir à des batteries de tests ophtalmologiques pour en recouper les données.

On fera ainsi appel à des épreuves fonctionnelles : acuité visuelle, ophtalmoscopie, examen à la lampe à fente, champ visuel, périmètrie statique, test d'Amsler, étude de la vision des couleurs, adaptométrie).

Une étude plus détaillée des atteintes du premier neurone sera réalisée par une épreuve fonctionnelle d'une part l'AVD (ou acuité visuelle dynamique),par une épreuve électrophysiologique l'électrorétinogramme d'autre part.

L'ERG paraît être l'examen de choix pour dépister des atteintes siégeant sur les cellules bipolaires de la rétine, et différencier ce qui dans les troubles oculaires peut ressortir à une pathogénie vasculaire, ou à une atteinte directe des cellules.

En effet, les signes d'imprégnation rétinienne se traduisent préférentiellement par une atteinte de l'appareil photopique décelée successivement à mesure que les lésions s'aggravent par :

-une diminution de la fréquence critique de fusion ;

-une suppression des ondes e ;

-une diminution d'amplitude de l'onde a ;

-puis une diminution des ondes b ;

(in JAYLE et coll. 1965, et HAYE 1971) .

Selon les auteurs l'atteinte peut débuter à l'appareil scotopique ou à l'appareil photopique (voir discussion in DESCAMPS 1967). Des dissociations importantes, entre ERG et clinique sont également rapportées : ERG éteint contrastant avec une activité fonctionnelle rétinienne satisfaisante (HOBBS 1959, ZIV 1964). La signification de "l'hypernormalité ERG" parfois rencontrée sous APS n'est d'autre part pas établie.

Aussi a-t-on cherché à améliorer la finesse discriminatoire des explorations électrophysiologiques.

Françoise DESCAMPS (1967) a proposé l'utilisation de l'ERG au rouge en adaptation mésopique, pour le dépistage des atteintes maculaires liées aux antipaludéens.

Chez 20 malades, elle note seulement deux cas où la méthode est en défaut par rapport aux épreuves ophtalmologiques, alors que dans six cas, la réponse ERG anticipe l'atteinte clinique.

La méthode la plus élégante a été proposée par RAMPON, ROUHER, ALFIERI et coll. en 1970. C'est l'ERG de fluorescence.

Dans sa thèse CHABANON (1972) en reprend l'étude chez 132 patients sous APS.

La méthode utilise la propriété de fluorescence des APS en stimulation ultraviolette, c'est-à-dire la propriété de produire sous stimulation UV, des photons.

Alors que la rétine normale ne répond pas à la stimulation UV, lors d'imprégnation par APS, un ERG apparaît en adaptation scotopique.

La méthode permet ainsi de reconnaître l'imprégnation rétinienne avant l'apparition des troubles oculaires, et de différencier lors d'atteinte ERG, ce qui tient à la rétinopathie spécifique.

Cependant, malgré la précision étiologique qu'elle apporte cette méthode dépiste en fait l'imprégnation rétinienne par la drogue, mais n'exprime pas la souffrance rétinienne.

Par ailleurs, l'oculographie testant l'activité de l'épithélium pigmentaire a été proposée depuis longtemps. Elle permettrait de reconnaître l'atteinte de l'épithélium pigmentaire (ARDEN et coll. 1962, 1964, MONCKTON COPEMAN et coll. 1964, PERDRIEL et coll. 1971).

Mais la méthode paraît insuffisante (FRANÇOIS et BECKER 1965). Elle repose sur le principe que l'atteinte initiale serait à l'épithélium pigmentaire, ce qui n'est pas toujours démontré. Certaines affections, collagénoses en particulier modifiant l'EOG en dehors de tout traitement par APS . Enfin, l'EOG explore l'épithélium pigmentaire dans son ensemble, donne une image globale , sans utilité dans les atteintes localisées dues à la chloroquine.

Les méthodes électrophysiologiques ont, certes, amélioré le dépistage des complications rétiniennes des APS, dont l'amaurose est l'aboutissement redoutable , parfois imprévu.

Mais les méthodes électrophysiologiques utilisées jusqu'ici si elles apprécient le retentissement bioélectrique de l'intoxication sur la rétine, n'apprécient pas le retentissement fonctionnel sur l'appareil visuel.

Elles restent inopérantes devant les atteintes postrétiniennes, atteintes du nerf optique (JAMBON et coll. 1962, BUREAU et coll. 1963) ou atteintes centrales, responsables en particulier de troubles oculomoteurs (LYLE

et coll. 1962, SATALINE et coll. 1962, HENKIND 1964).

Ceci nous a amené à tester expérimentalement les possibilités de la méthode des potentiels évoqués au cours des traitements par anti-paludéens de synthèse et à contrôler, chez des patients qu'il nous a été donné d'examiner, la corrélation avec l'Animal des modifications des PEVM.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

Nous avons étudié, corrélativement, l'électrorétinogramme et les potentiels évoqués visuels chez le Lapin, soumis à intoxication aiguë et chronique par la chloroquine.

Les Animaux sont porteurs de façon chronique d'électrodes implantées dans le système visuel. L'observation chez l'Animal chronique permet ainsi un respect des conditions physiologiques, particulièrement précieux en pharmacodynamie (FAURE 1958, MONNIER et GANGLOFF 1960).

Le Lapin a été choisi comme Animal d'expérience, car il s'offre à des études comparatives, aussi bien du point de vue de l'exploration électrophysiologique du système visuel, que de l'intoxication par les antipaludéens.

De nombreux auteurs ont en effet étudié chez le Lapin les variations de l'ERG, qu'elles soient en relation avec des événements physiologiques (WEIDNER 1967, MONNIER, FAURE, ROZIER et BENSCH 1971), ou pharmacologiques (NOELL 1958, DANIS 1959, et in JAYLE 1965). L'électrophysiologie des structures visuelles centrales est bien connue (BISHOP et O'LEARY 1936, THOMPSON 1950, MONNIER, GANGLOFF 1960, CHENG 1963, MEULDERS et COLLE 1968). Les techniques d'implantation chronique ont particulièrement permis l'étude des interactions centrales sur le système visuel (DUMONT et DELL 1960, ARDEN et SÖDERBERG 1961, FUSTER et DOCTER 1962).

D'autre part, c'est particulièrement chez le Lapin qu'ont été menées les études expérimentales sur la toxicité rétinienne de la chloroquine. BERNSTEIN et coll. (1963), ont montré qu'après des injections de 5mg de chloroquine, par voie parentérale, existait un concentration durable significative au niveau de l'uvée et de la rétine, et indiqué l'affinité de la drogue pour le pigment mélanique.

Les études ophtalmologiques et histologiques en microscopie optique et électronique, ont précisé des altérations rétiniennes prédominant à l'épithélium pigmentaire, et les remaniements pigmentaires que provoque la drogue (MEIER-RUGE 1965, DALE, PARKHILL et LAYTON 1965, BABEL et ENGLEBERT 1969, NASU 1969).

L'ERG a été peu étudié au cours de la "rétinopathie expérimentale" par APS . HOBBS (1959), BABEL et ENGLEBERT (1969) ont trouvé peu de modifications bioélectriques dans leur délai d'étude alors que se développaient les lésions anatomiques. Ce n'est que pour des doses élevées de drogue, qu'ils notaient l'atteinte ERG. Peut-être ce décalage est-il en rapport avec l'atteinte tardive des cellules visuelles ? Cependant GLEISER (1965) chez le porc, en étudiant l'ERG avait noté des altérations significatives parallèlement aux lésions ophtalmoscopiques et histologiques.

Pour notre part, nous nous sommes attachés essentiellement à reconnaître les modifications bioélectriques rétiniennes et centrales liées à l'action des anti-paludéens. Nous n'avons pas repris exhaustivement le problème de la rétinopathie expérimentale, mais avons fixé pour limite à notre étude chez l'Animal, de mettre en évidence les phénomènes liés à l'action de la choroquine, et d'en analyser les mécanismes physiologiques.

Après une présentation des méthodes utilisées, et des résultats chez l'Animal normal, nous exposerons nos résultats au cours de l'intoxication chloroquine, et discuterons la nature des phénomènes mis en jeu.

CHAPITRE I

M E T H O D E S

Nous avons utilisé 12 Lapins "Fauve de Bourgogne", âgés de 5 à 9 mois, pesant de 2900 à 3300 g. Dans deux cas il s'agissait de femelles. Ce contrôle, nécessaire puisqu'on sait les variations de sensibilité chromatique de l'ERG chez l'Animal selon le sexe et la période de l'année (MONNIER, FAURE, BENSCH 1971), ne nous a pas montré de différence quant à la réponse à la chloroquine avec les mâles.

A / IMPLANTATION .

Les Animaux sont implantés de façon chronique d'électrodes bipolaires en acier inoxydable de 100 microns, pour les structures profondes. Les électrodes corticales son des boules d'argent pour enregistrement monopolaire.

L'implantation est pratiquée sous anesthésie au Nembutal, en utilisant un appareil stéréotaxique ("la précision Cinématographique").

Les coordonnées choisies selon l'Atlas de SAWYER, pour les structures profondes, (point 0 au Bregma), et pour les électrodes corticales, rapportées selon l'Atlas de MONNIER et GANGLOFF, sont les suivants :

-Nerf Optique (NO) en région préchiasmatique
. Plan A 6
. Latéralement L = 0, 5 mm
. Profondeur H = 16 mm

-Corps Genouillé Latéral (CGL)
. Plan P 5, L = 6, 5 mm, H = 10 mm

-Cortex Visuel I
. P 10 , L 6

-Cortex Visuel II
. P 8 , L 5

-On adjoint 2 électrodes épidurales vissées dans le crâne en
. P 12 , L 8 pour enregistrement bipolaire large.

Les électrodes corticales et le CGL sont bilatérales.

Après contrôle des PEV pendant l'anesthésie, les électrodes sont cimentées au crâne et reliées à un casque qui permettra de laisser l'Animal libre dans sa cage entre les enregistrements.

Un contrôle d'implantation sera fait ultérieurement après sacrifice de l'Animal, marquage électrolytique, fixation et coloration selon la méthode de KLUVER et BARRERA.

Après l'implantation, les Animaux sont laissés au repos 8 jours, les PEV testés ensuite. L'intoxication ne commence jamais avant le 15ème jour.

B / INTOXICATION A LA CHLOROQUINE .

Nous avons utilisé la chloroquine sous forme de sulfate, fournie aimablement par les laboratoires SPECIA.

Le médicament est injecté par voie intramusculaire, la voie parentérale offrant seule la garantie de prise effective.

L'intoxication aiguë a été réalisée chez 12 animaux ; aux doses suivantes :

10 mg/kg ..... 2 animaux
20 mg/kg ..... 4 animaux
30 mg/kg ..... 4 animaux
50 mg/kg ..... 2 animaux

Pour 6 animaux les injections ont été poursuivies pour intoxication chronique, à raison d'une injection intramusculaire quotidienne.

Groupe I : 2 animaux.... 10mg/kg/24 h
Groupe II : 2 animaux.... 20 mg/kg/24 h
Groupe III : 2 animaux.... 30 mg/kg/24 h

Les Lapins du groupe III sont morts au bout de 6 et de 14 jours.

Des Animaux du groupe II, l'un est mort après 24 jours, le deuxième a été sacrifié au 30ème jour.

Les deux autres Animaux ont supporté l'intoxication par 10 mg/kg sans inconvénient pendant 50 jours, délai au bout duquel ils ont été sacrifiés.

C / ENREGISTREMENT .

Après l'intoxication aiguë, ERG et PEV sont enregistrés à huit reprises : 15 min., 30 min., 60 min., 90 min., 120 min., 240 min., 360 min., et après 24 heures.

Lors d'intoxication chronique, l'enregistrement est pratiqué à 24 heures de distance de la dernière injection, et répété de 8 jours en 8 jours.

Nous n'avons pas étudié le délai de récupération, lorsque sont apparues des altérations de tracés après intoxication chronique.

Lors de l'examen, l'Animal est immobilisé dans un sabot.

La cornée est anesthésiée à la Novésine, et l'enregistrement pratiqué sous mydriase atropinique, pour éviter les variations d'amplitude induites par les modifications du diamètre pupillaire (BERGAMINI, BERGAMASCO, MOMBELLI 1966).

L'examen est pratiqué en adaptation à la lumière, par stimulation blanche. L'ERG est également étudié au rouge, et avec adaptation à l'obscurité.

L'ERG est recueilli entre une électrode indifférente (aiguille en argent piquée dans l'oreille), et une électrode rétinienne constituée d'un coton imbibé de sérum physiologique, reliée par un fil d'argent aux appareils d'enregistrement.

L'électrode cornéenne est portée par un verre scléral (type "Rétinex" modèle nourrisson), avec blépharostat maintenant les yeux ouverts.

L'Animal supporte sans difficultés la pose du verre qui doit être inséré sous la troisième paupière, bien développée chez le Lapin, pour un contact satisfaisant.

Nous avons utilisé systématiquement le verre scléral, également pendant l'enregistrement des PEV, qui nous ont paru grâce à ce moyen de meilleure qualité, plus stables et plus amples que lorsque l'œil est nu. Nous ne connaissons pas la raison de cette amélioration. Peut-être la présence du verre provoque-t-elle une hypervigilance spécifique, renforçant la stabilité des tracés ?

Le stimulus visuel est délivré par un tube à éclat (TE 100, durée totale 0,2 ms, (soit 200 µs), énergie 0,3 joule), situé à 15 cm de l'œil de l'Animal, ce qui équivaut à une forte énergie de stimulation de 147 µ W/ cm^2. (GERVAIS 1970).

Un filtre rouge orangé Wratten Kodak peut-être interposé.

Le stimulus électrique porté au nerf optique est délivré par un neurostimulateur (Stimulator I HSE). Les constantes utilisées étaient 0, 2 ms pour une amplitude de 8 volts.

Les potentiels évoqués centraux sont obtenus par stimulation monoculaire controlatérale. En effet, les fibres optiques sont chez le Lapin presque totalement croisées (BROUWER 1923).

Les potentiels recueillis sont dérivés dans un préamplificateur ALVAR, et un AMPLIVAR II, sous contrôle oscilloscopique, et traités par un moyenneur MOPEV II. Les tracés sont photographiés et les temps de culmination mesurés avec une précision de 1 milliseconde.

CHAPITRE II

RESULTATS NORMAUX

Nous décrirons d'abord les potentiels rétiniens et cérébraux, tels qu'ils sont recueillis dans les conditions de notre expérimentation sur 34 mesures pour envisager sur cette base les modifications induites par la chloroquine.

A / L'ERG du Lapin, Animal à rétine mixte, se modifie selon les conditions d'adaptation et de stimulation (planche 1 A).

La stimulation blanche en adaptation scotopique, produit un ERG polyphasique, durant environ 200 ms, où sont bien individualisées une onde a négative, une onde b positive, ample et large, où les éléments b_1 et b_2 peuvent être distingués. L'onde revient lentement à la ligne de base après une déflexion négative b'. Sous atropine l'onde c positive est absente.

Ces divers accidents ont un temps de culmination constant.

Par contre les amplitudes présentent certaines variations. Il est plus aisé de déterminer l'amplitude pic à pic, aussi l'onde b est-elle ici déterminée à partir du sommet de a

PLANCHE 1 - *Tracés de référence : Lapin*
(moyenne de 30 mesures)

A - E.R.G. selon les paramètres de stimulation et d'adaptation (B.P. stimulation blanche, adaptation photopique ; R.P. rouge photopique ; B.S. blanc scotopique (adaptation à l'obscurité) ; R.S. rouge scotopique.
. Durée d'analyse 200 ms.

B - Potentiels évoqués par stimulus photique. Tracés recueillis au nerf optique (N.O.) ; corps genouillé latéral (C.G.L. stimulus contro-latéral) ; Cortex Visuel I (Cx Vis I St. controlat.) ; Cortex Visuel II (Cx Vis II St. ipsilat.).
. Durée d'analyse 100 ms.

C - Potentiels évoqués corticaux, recueillis par électrode corticale monopolaire (a) et par électrodes épidurales à large distance (b).

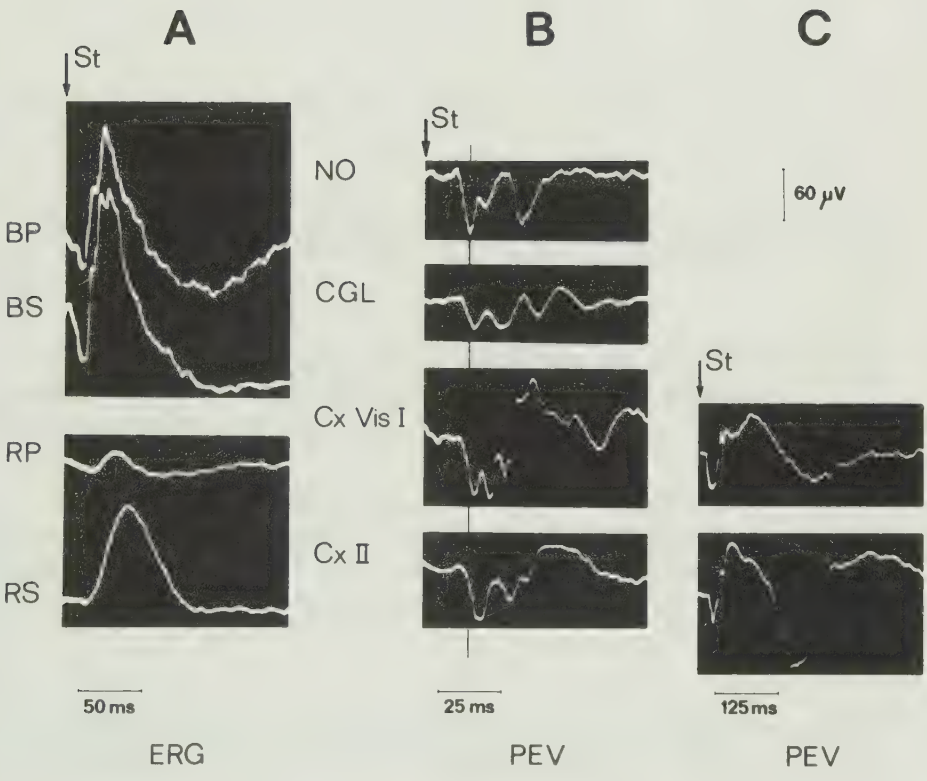


Planche 1 [Témoin]

a :	59, 7	μV	$\pm$	9, 3
a + b_1 :	171, 6	μV	$\pm$	30, 3
b_1 :	92, 1	μV	$\pm$	31, 2
a + b_2 :	144,	μV	$\pm$	29, 1
b_2 :	63, 3	μV	$\pm$	30, 3

Il existe donc une variabilité pour les amplitudes pouvant atteindre 20 %.

En adaptation scotopique, l'ERG se modifie, l'onde a se creuse, l'onde b devient plus ample, s'élargit, et l'onde b_2 dépasse l'onde b_1.

Sous stimulation rouge l'ERG est de basse amplitude en adaptation photopique, l'onde a ne dépasse pas 24 V et l'amplitude totale a + b atteint 36 V.

Après adaptation à l'obscurité la modification est considérable, l'ERG apparaît alors sous forme d'une volumineuse onde en dôme, où l'onde b_2 englobe l'onde b_1, et atteint une amplitude de plus de 90 V.

B / LES POTENTIELS EVOQUES seront décrits aux différentes étapes de l'examen (planche 1 B).

Au niveau du nerf optique (NO) on recueille par stimulation ipsilatérale, un potentiel polyphasique. Le premier élément électropositif apparaît avec une latence de 17 ms, culmine à 19 ms, est suivi d'une deuxième déflexion à 26 ms, un troisième élément tardif culmine à 43 ms.

Depuis CHANG, on considère que les trois accidents correspondent à des fibres à vitesse de conduction différente.

Au niveau du corps genouillé latéral CGL au noyau dorsal par stimulation controlatérale, on enregistre un potentiel polyphasique, dont la morphologie varie selon la pronfondeur de l'enregistrement. Vers la partie médiane le potentiel est composé de quatre accidents électropositifs, apparaîssant avec une latence de 20 ms.

En région dorsale seuls les éléments précoces sont apparents. Par stimulation ipsilatérale, on obtient un potentiel dont les éléments précoces sont de basse amplitude, et dont au contraire la post-décharge est plus marquée que par stimulation des voies directes.

Les temps de culmination des accidents dénommés t_1 t_2 t_3 t_4 (voir STERIADE 1969) sont pour t_1 et t_3

t_1 : 22,2 $\pm$ 0,75 ms

t_3 : 34,8 $\pm$ 1,46 ms

Les potentiels du CGL sont considérés comme traduisant l' "input" direct des voies optiques.

Le CGL reçoit cependant un second "input" aspécifique d'origine réticulaire et thalamique, susceptible d'intervenir essentiellement sur la post-décharge.

L'activité du Noyau Ventral du CGL bien développé chez le Lapin, est bien différente. Les temps de culmination sont très tardifs et il s'agit en fait d'une activité qui est pour l'essentiel projetée du CxVis. Nous ne l'étudierons pas ici.

Au niveau du cortex visuel, par stimulation controlatérale on obtient un potentiel complexe, comprenant une série d'oscillations t_1, t_2, t_3 incluses dans une enveloppe positive de 20 à 50 ms. Il fait suite lorsqu'on étudie l'activité sur des temps d'analyse plus longs, une décharge post-primaire négative ample, entrecoupée d'un accident t_4 de moyenne amplitude et suivie d'une post-décharge tardive vers 200-300 ms positive-négative (planche 1 C). Ceci correspond à un accident a, en 3 composantes, positif initial ; b post-primaire entrecoupé de t_4, et c tardif dyphasique.

Le délai du potentiel évoqué au niveau cortical est de 21, 6 ms $\pm$ 1, 54.

Avec des temps de culmination pour les divers accidents :

t_1 : 24, 5 $\pm$ 1, 9 ms

t_2 : 26, 9 $\pm$ 4 ms

t_3 : 36 $\pm$ 1, 8 ms

t_4 : 45, 39 $\pm$ 8, 45ms

On voit que les éléments t_1 et t_3 sont les plus stables. Des variations non négligeables affectent t_2 et t_4. Par la suite nous n'avons tenu compte, que des éléments les plus constants.

L'étude au niveau du Cortex II, qui répond bien à une stimulation ipsilatérale, montre que les temps de culmination des accidents initiaux, sont plus tardifs que pour Cx Vis I. (planche 1 B). D'autre part la post-décharge est plus marquée en enregistrement bipolaire avec grande distance interélectrode (planche 1 C).

Pour les potentiels évoqués par stimulation électrique, portée au nerf optique, les délais sont brefs de 1-2 ms au CGL à 2-3 ms au cortex.

Pour les paramètres que nous avons utilisés, au CGL on recueille une activité diphasique qui correspond aux éléments t_1 et r_1 (voir STERIADE 1969) avec une latence de 1 ms, et est suivie d'une post-décharge ample et durable jusqu'à 180 ms.

Au niveau cortical, on individualise quatre éléments indiqués de 1 à 4, suivis d'une post-décharge durant jusqu'à 40 ms.

Nous nous sommes limités là à l'étude des composantes précoces.

La tentative d'obtenir des potentiels évoqués, antidromiques au niveau rétinien a été décevante. En fait, l'électrode cornéenne à distance de la rétine reste trop grossière pour obtenir un résultat fiable, sur des analyses portant sur la milliseconde.

CHAPITRE III

RESULTATS SOUS CHLOROQUINE

Nous envisagerons d'abord les effets de l'intoxication aiguë, qui produit des modifications aussi bien de l'ERG que des PEV qui permettent de discuter les mécanismes possibles de cet effet. Puis nous envisagerons les altérations liées à l'accumulation chronique, les enregistrements étant pratiqués avec un délai de 24 heures par rapport aux injections, lorsque ont disparu les effets de la précédente injection. Ce deuxième point rend mieux compte des possibilités de corrélation clinique.

A / INTOXICATION AIGUË .

1°) ERG

Des modifications de l'ERG sont notées avec des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg. Elles affectent les divers accidents de manière quantitative (amplitude) et qualitative (selon les paramètres de stimulation).

Quantitativement :

Aux doses moyennes (10 mg/kg) l'ERG au blanc présente une hypernormalité, particulièrement marquée sur l'onde a. Une accentuation d'amplitude de a maximum à la deuxième heure est notée (+ 21 µV), et a disparu à la quatrième heure.

Aux fortes doses (30 mg/kg), à mesure de la résorption de la drogue, une phase d'hypernormalité notée précocement, est suivie d'une dépression marquée aussi bien sur l'onde a (- 10 µV), que sur l'onde b (- 35 µV pour b_1), maximum entre la première et la deuxième heure.

Pour les doses de 20 mg/kg (quatre Animaux différents) l' ERG suit une évolution intermédiaire pour l'onde a (hypernormalité moins marquée que pour 10 mg/kg et dépression moins accentuée que pour 30 mg/kg) cependant, que l'effet dépresseur sur l'onde b plus accentué que pour 10 mg/kg, est encore plus marqué que pour 30 mg/kg.

Ces résultats sont indiqués dans la figure 1. Ils témoignent d'un effet différent de la drogue selon la dose injectée. Aux doses moyennes il y a tendance à l'hypernormalité ERG, particulièrement marquée sur l'onde a qui exprime l'activité des photorécepteurs (ARDEN et IKEDA 1966).

Aux fortes doses il existe une restriction ERG, surtout marquée sur l'onde b, qui exprime l'activité des neurones bipolaires rétiniens (YOKOHAMA et coll. 1966 , YONEMURA et coll. 1967), et pourrait être en relation avec les facteurs spasmodiques vasculaires rétiniens , bien connus lors d'intoxication massive par les APS (DELBEC 1962, DESSAGNE 1971).

L'hypernormalité réapparaît plus tardivement avant la normalisation ERG.

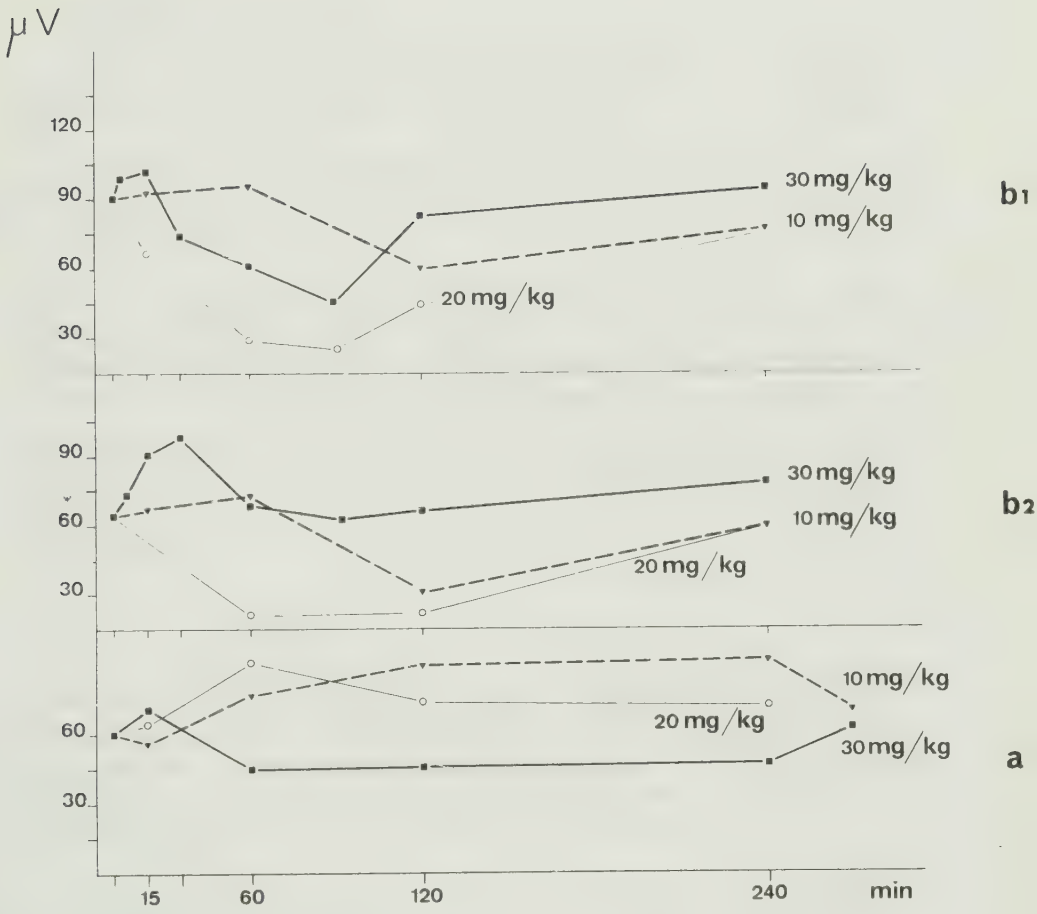


Figure 1.

Variation d'amplitude des composantes E.R.G. après Chloroquine IM.

Qualitativement :

Selon la dose, la chloroquine paraît agir de manière prépondérante sur l'un des appareils photo et scotopique.

En effet, si l'on compare les ERG au blanc et au rouge sensibilisés par l'adaptation à l'obscurité (planche 2), on note les faits suivants :

-pour des doses de 20 mg/kg, l'ERG au rouge est hypernormal, très amplifié, cet effet est maximum à la deuxième heure, alors que l'ERG au blanc, après une dépression accentuée de b présente une hypernormalité.

-pour une dose de 30 mg/kg, par contre l'ERG au rouge est plus atténué pour l'onde b alors que l'ERG au blanc, est relativement moins altéré pour l'onde b, que pour 20 mg/kg.

Cette inégalité qualitative de la réponse ERG, selon le mode de stimulation, paraît traduire une action différentielle de la Nivaquine sur la rétine périphérique et maculaire. Une inhibition réciproque des appareils photopique et scotopique telle qu'elle a été soulignée par ALFIERI et coll. (1966), paraît ici influencée.

Pour des doses moyennes de Chloroquine, il semble que l'appareil scotopique soit d'abord inhibé, en même temps que l'appareil photopique est libéré. Peut être celui-ci est-il protégé d'une irruption massive sanguine de la drogue, du fait de son mode de nutrition particulier à distance du milieu circulant, souligné par MEIER-RUGE (1969).

Aux fortes doses l'appareil photopique étant atteint la réduction ERG d'activité de l'appareil photopique, s'accompagne d'un effet moins marqué sur l'appareil scotopique.

Dans le même ordre d'idées on peut signaler l'atteinte photopique prédominante et l'intégrité relative de la fonction scotopique, lors de l'injection d'une dose léthale de chloroquine (50 mg/kg).

Avant le décès l'ERG montre un aspect scotopique en adaptation à la lumière, avec restriction de b_1, persistance et individualisation relative de b_2 et élargissement du tracé.

Après le décès qui survient vers la quarantième minute dans une brève crise convulsive, l'activité électrique centrale est subitement stoppée. Il persiste cependant une onde b de basse amplitude, paraissant correspondre à l'onde scotopique, pendant cinq minutes, alors que comme il est usuellement constaté, en post mortem une onde a persiste une demi-heure après la mort (ALFIERI et SOLE 1965, VAN DER BOS 1966).

Il semble donc que dans le cas de la chloroquine, les doses importantes libèrent relativement l'activité scotopique, en même temps qu'elles réduisent l'activité photopique, inversement de ce qui se produit à faibles doses.

Au total, il nous paraît nécessaire dans cette interprétation de l'effet ERG de la chloroquine de tenir compte de l'expression d'interactions fonctionnelles. L'ERG sous antipaludéens, n'exprime pas seulement les lésions dues à la drogue, mais est influencé par l'interaction photoscotopique, et par des mécanismes d'inhibition ou de libération, qui pourraient jouer au niveau de "l'appareil neural d'adaptation" rétinien mis en évidence par MAFFEI et POPPELE (1967). Ces phénomènes intéresseraient particulièrement les interneurones inhibiteurs rétiniens (OGDEN 1966).

PLANCHE 2 - *E.R.G. : intoxication aiguë Chloroquine.*
(Moyenne de 30 mesures
Durée d'analyse 200 ms)

A - 20 mg/kg.
B - 30 mg/kg.
C - 50 mg/kg.

En stimulation blanche, adaptation à la lumière et stimulation rouge adaptation à l'obscurité (ligne inférieure).

On note la dissociation des altérations au blanc et au rouge selon les doses traduisant l'action différentielle de la chloroquine sur les appareils photo et scotopique.

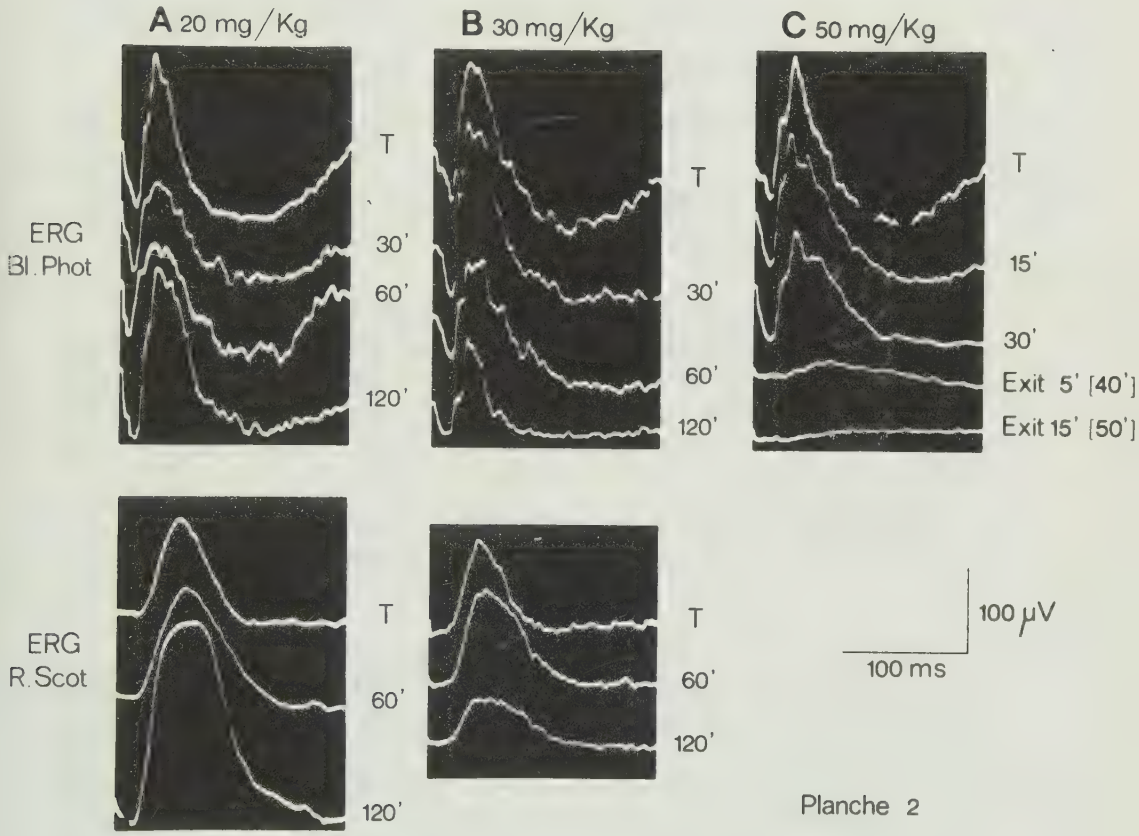

A 20 mg/Kg
B 30 mg/Kg
C 50 mg/Kg
ERG
Bl. Phot
T
30'
60'
120'
T
30'
60'
120'
T
15'
30'
Exit 5' [40']
Exit 15' [50']
ERG
R. Scot
T
60'
120'
T
60'
120'
100 µV
100 ms

Planche 2

2°) Potentiels évoqués :

Les PEV présentent des modifications aux divers étages du système visuel. La planche 3A représente les tracés recueillis au N0, au CGL et au Cortex Visuel, après injection de 20 mg/kg de chloroquine.

On peut noter des modifications portant :

- sur les temps de culmination de la réponse primaire (t_1 à t_3) ;
- sur la réponse post-primaire essentiellement au cortex visuel.

La décharge primaire obtenue par stimulation photique controlatérale montre un raccourcissement des latences, maximum à 60 - 120 minutes, au niveau du NO (-2 ms) du CGL (-2 ms), et au niveau des éléments les plus précoces (t_1) au cortex visuel.

Il existe donc une facilitation des conductions pour les afférences primaires (présynaptiques) jusqu'au cortex visuel.

Par contre au cortex visuel, un retard des culminations apparaît nettement pour t_3, élément qui est considéré comme élaboré dans les réseaux neuroniques corticaux (STERIADE 1969 p. 81 à 94) et contraste avec le raccourcissement de conduction pour les afférences ou notées aux étages précédents (raccourcissement de t_1, t_3 au CGL et de t_1 au cortex). Ce décalage paraît exprimer un retard synaptique, particulièrement marqué au niveau des inter - connexions corticales, et semble lié à un effet central du médicament (fig. 2 et planche 3).

PLANCHE 3 - *Potentiels évoqués visuels par stimulation photique.*
(Durée d'analyse 100 ms.
Moyenne de 30 mesures.)

A - Après Chloroquine 20 mg/kg I.M.
N.O. (nerf optique St. honolatérale)
C.G.L. (corps genouillé St. controlatérale)
Cx Vis. (cortex visuel St. controlatérale)

B - PE au cortex visuel après 30 mg/kg et 50 mg/kg.

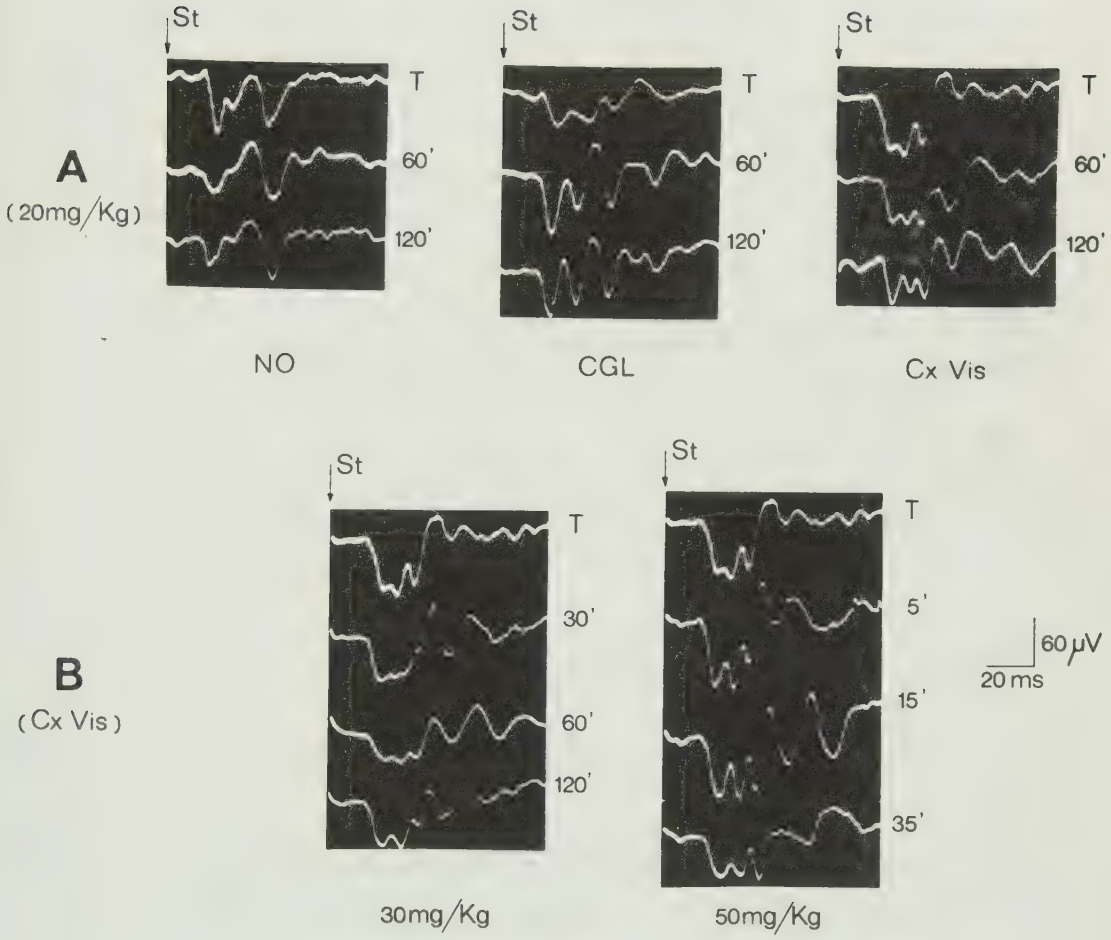

A
(20mg/Kg)
St
T
60'
120'
NO
CGL
Cx Vis
B
(Cx Vis)
30'
5'
15'
35'
60 µV
20 ms
30mg/Kg
50mg/Kg

Planche 3

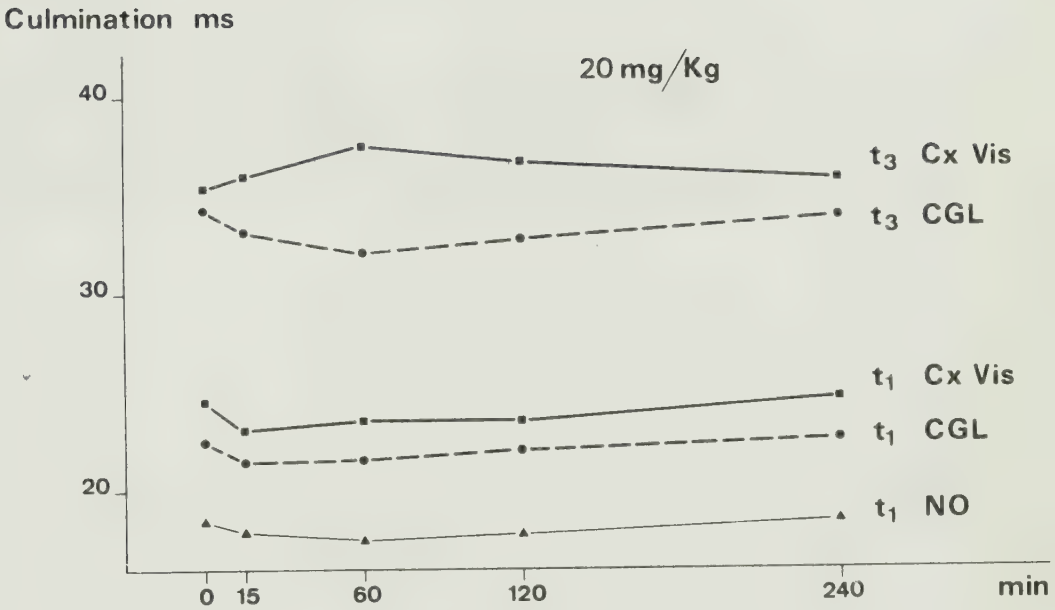


Figure 2.

Temps de culmination des PEV à divers niveaux.
Après Chloroquine 20 mg/Kg.

- Noter la réduction des délais pour les éléments précoces du complexe primaire (t_1) et le retard cortical des réponses plus tardives (t_3).

Par stimulation électrique au niveau du NO, donc court-circuitant le relais rétinien, des modifications concordantes des PE sont retrouvées (planche 4).

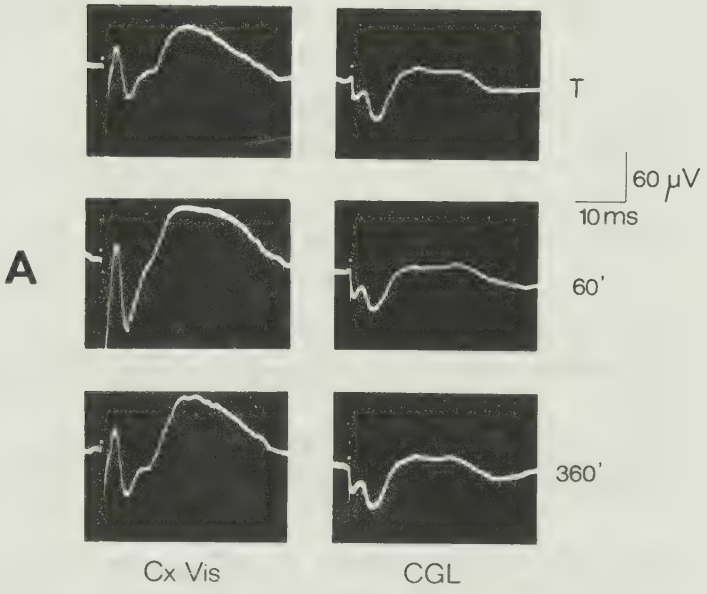
Alors qu'il n'existe pas de modification du PE au CGL, au niveau du cortex une facilitation des composantes précoces (amplitude t_1 t_2) est notée, cependant que l'accident t_3 est aboli, manifestant une réduction des phénomènes considérés comme post-synaptiques.

PLANCHE 4 - *Potentiels évoqués par stimulus électrique (choc rectangulaire 8 V, largeur 0,2 ms).*
Moyenne de 30 mesures.
Durée d'analyse 50 ms.

A - PE au Cx Vis. et au C.G.L. après 20 mg/kg chloroquine IM.
Pas de modification au C.G.L. ; au cortex réduction de t_3 t_4 *pendant 120 minutes et majoration en amplitude de* t_1 t_2.

B - Autre expérience : tracé 60 minutes après une seule injection et après 21 jours d'intoxication chronique (20 mg/kg/jour).

Noter la réduction de t_3 t_4 *dans les deux cas et la diminution à 21 jours également de* t_1 t_2.



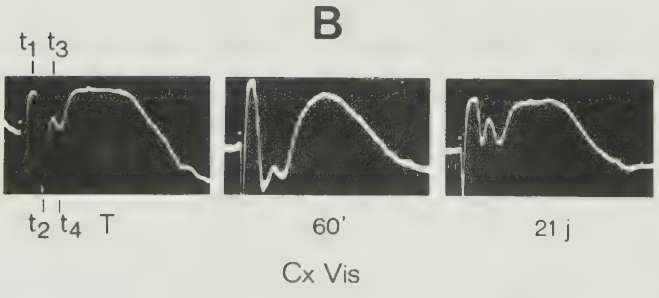


Planche 4

Le complexe post-primaire après stimulation photique présente au niveau cortical une modification sensible . L'onde t4 positive entrecoupant la décharge post-primaire s'accentue nettement, et tend à transformer l'enveloppe négative en une série d'oscillations de brève amplitude.

Ces effets maximum entre 30 à 60 minutes dispa - raissent à la deuxième heure pour 20 mg/kg, sont plus durables pour 30 mg/kg.

Des gradations dans ces phénomènes sont reconnues selon les doses injectées (Fig. 3).

- Pour de faibles doses 10 mg/kg, l'effet de facilitation est globalement noté (diminution de t_1 aux divers étages).
- Lorsque les doses augmentent un retard des composantes tardives au niveau cortical s'accentue (retard de culmination de t_3).
- A fortes doses (30 mg/kg) le retard atteint également la transmission genouillé affectant t_1 du Cx Vis.

Par contre, les afférences du CGL ne sont modifiées qu'après de très fortes doses (50 mg/kg) avec retard de culmination de t_1 .

Il semble donc y avoir :

- aux faibles doses un effet facilitateur global sur la voie spécifique ;
- aux doses plus importantes, un retard aux transmissions synaptiques, d'abord marqué aux interneurones et aux réverbérations corticales, puis atteignant la transmission spécifique, monosynaptique ;
- aux doses subléthales, ce retard affecte le premier relai, ou la conduction des fibres optiques.

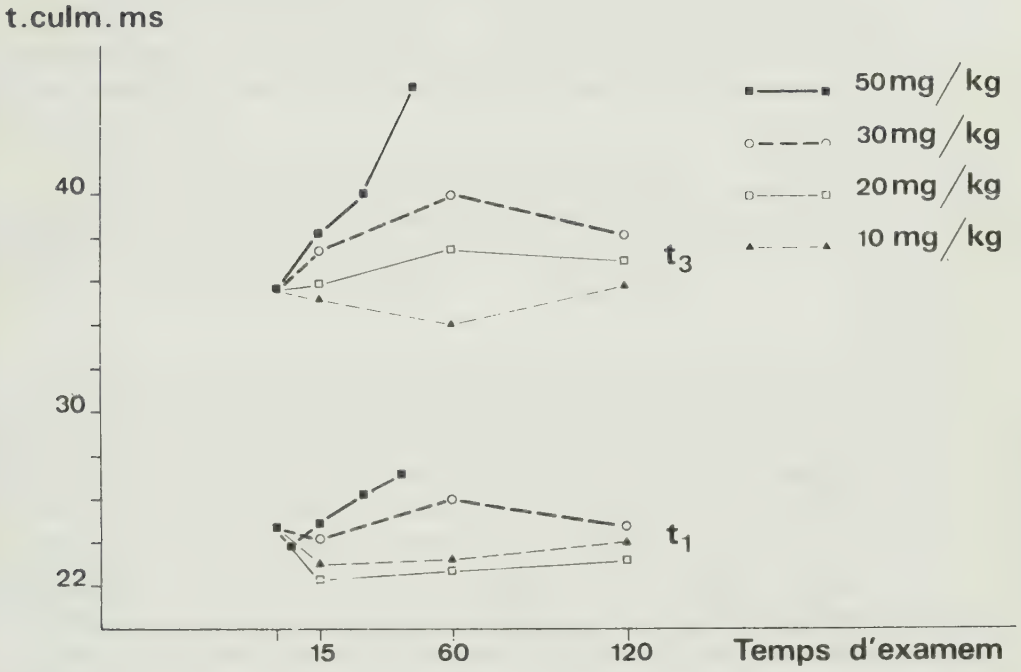


Figure 3.

Temps de culmination des composantes précoces t_1 et tardives t_3 , du complexe primaire du PE cortical par stimulation photique.

Les modifications de la post-décharge sont mises en évidence lorsqu'on étudie les temps longs (pour une durée d'analyse de 500 ms). Il existe une réduction d'amplitude, d'autant plus marquée que les doses sont plus importantes (planche 5 B) portant sur la post-décharge tardive.

Les mêmes tracés confirment en outre, que la modification du complexe post-primaire majore l'aspect oscillatoire de cet élément.

Au niveau des potentiels évoqués l'intoxication aiguë provoque trois types de modifications :

- retard de la réponse primaire marqué surtout dans les structures multineuronales, et paraissant correspondre à un trouble de transmission synaptique ;
- atténuation des variations amples de potentiel qui au niveau du complexe post-primaire, se traduit par une transformation en activité oscillatoire de basse amplitude ;
- réduction d'amplitude des composantes tardives de la post-décharge qui devient oscillatoire.

B / INTOXICATION CHRONIQUE .

Certaines modifications induites par prise prolongée de chloroquine reproduisent les anomalies de l'intoxication aiguë. D'autres en différent.

L'intoxication chronique a été étudiée le plus longuement à des doses de 10 mg/kg (50 jours chez deux Animaux).

Pour les intoxications plus importantes, le délai d'observation est plus court. Mais la seule différence pour les

tracés à 20 mg/kg est que les altérations apparaissent plus précocement.

Ces éléments sont représentés dans la planche 5.

1°) Nous avons noté pour l'ERG, une évolution parallèle entre l'intoxication chronique et les phénomènes observés au cours de la résorption de chloroquine en intoxication aiguë.

L'ERG devient hypernormal à partir du 30ème jour, ce qui est comparable au phénomène observé dans les premières minutes de l'intoxication aiguë (30ème minute pour 30 mg/kg).

Par la suite l'ERG est progressivement altéré à mesure de l'accumulation toxique, d'une manière similaire à ce qui se passe au pic d'imprégnation aiguë, avec réduction d'amplitude de a et de b, et microvoltage .

2°) Les potentiels évoqués subissent pour partie une évolution parallèle à celle de l'ERG. Il existe d'abord une accentuation en amplitude, véritable hypernormalité des PEV, dont les accidents tardifs (complexe post-primaire et post-décharge) deviennent polyphasiques, prenant un aspect crénelé. Ceci paraît traduire un effet désynchronisant sur ces hypersynchronisations que sont les PE . Par la suite les PE subissent une réduction d'amplitude du complexe post-primaire, en relation avec une polyphasicité notable.

Après 50 jours d'intoxication le complexe post-primaire a disparu, remplacé par une série d'oscillations rapides de basse amplitude.

Cette évolution dans le temps est ainsi plus marquée au niveau des potentiels évoqués que de l'électrorétinogramme.

Elle recoupe partiellement les effets d'injection des doses croissantes de chloroquine.

-la majoration du caractère polyphasique du complexe post-primaire est ainsi plus marquée dans l'intoxication chronique, que lors d'intoxication aiguë.

-la réduction d'amplitude de la post-décharge secondaire, est par contre plus marquée lors d'injection aiguë à forte dose.

Par contre, une différence essentielle est notée lors d'intoxication aiguë et chronique, et contraste avec le parallélisme des anomalies ERG, dans les deux cas.

Lors d'intoxication chronique en effet, nous n'avons pas noté de retard des temps de culmination du complexe primaire.

Peut-être cela est-il dû à un délai d'observation relativement bref, mais de toutes façons le retard de culmination paraît traduire non la transmission centrale d'une modification rétinienne, mais un élément spécifique d'une action centrale de la drogue.

La comparaison entre intoxication aiguë et chronique nous amène ainsi à distinguer certains effets liés à une accumulation de la drogue, particulièrement au niveau rétinien (corrélation des modifications ERG et du caractère polyphasique du complexe post-primaire), d'autres liés à un effet central noté surtout lors d'intoxication aiguë (retards de culmination, restriction de l'amplitude de la post-décharge).

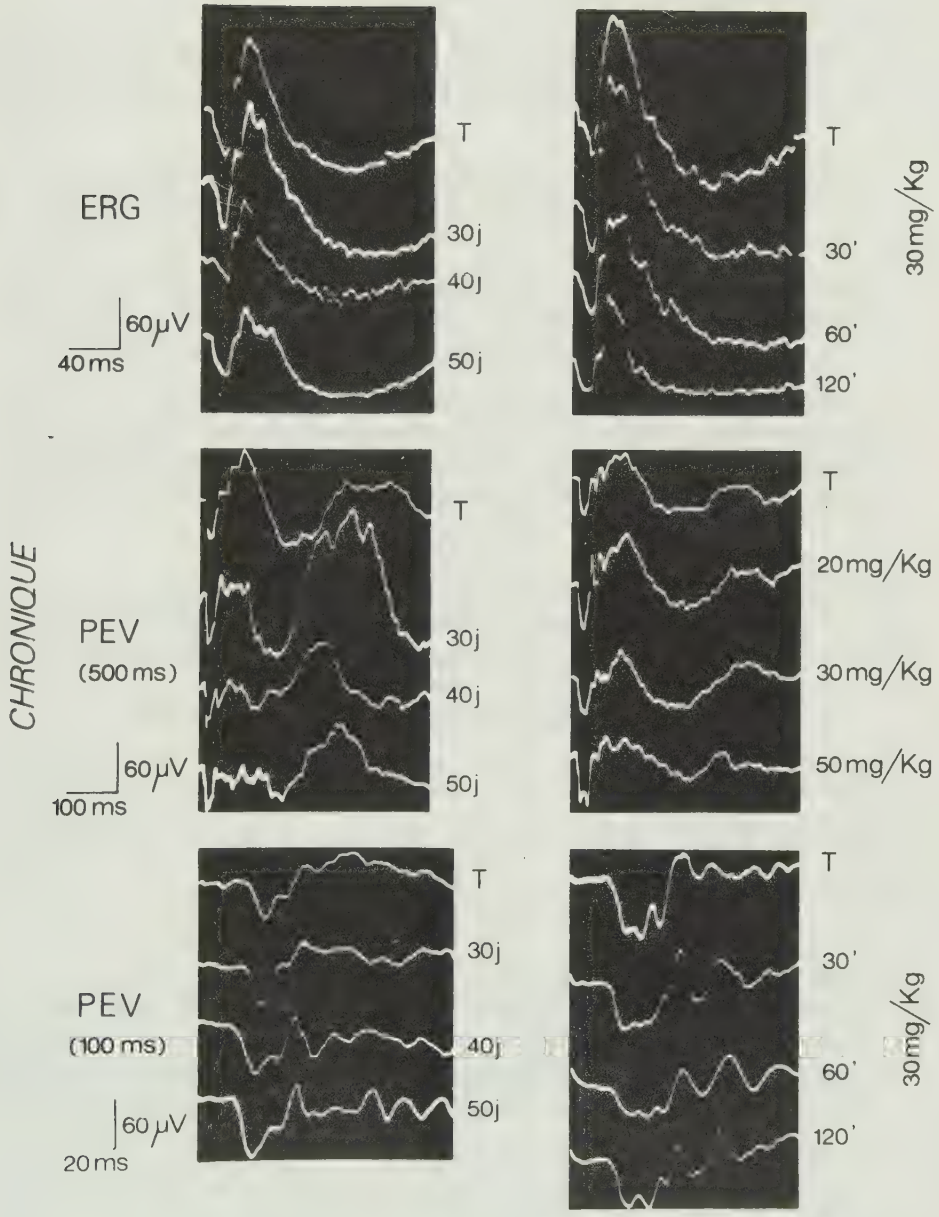
Ainsi, se dégage sur les critères bioélectriques, la notion que l'accumulation de la chloroquine se ferait d'abord au niveau rétinien, les altérations rétiniennes s'associant à certains caractères des PEV.

PLANCHE 5 - *Intoxication chronique et aiguë.*

- *Colonne de gauche : examens au cours d'intoxication chronique (10 mg/kg/jour de chloroquine). Tracés ERG et PEV par stimulation photique, analysés sur 500 et 100 ms.*
- *Colonne de droite : examens après une seule injection. En haut ERG, en bas PEV sur 100 ms après 30 mg/kg.*

Au milieu : modification des PEV pour des doses croissantes de chloroquine (une seule injection).

On note : le parallélisme des réactions ERG à l'intoxication aiguë et chronique; l'accentuation polyphasique du complexe post-primaire (PE corticaux sur 100 ms) dans les deux cas ; en intoxication chronique ce polyphasisme paraît beaucoup plus marqué sur les temps longs (500 ms) que par intoxication aiguë.


ERG
60 µV
40 ms
T
30j
40j
50j
T
30'
60'
120'
30 mg/Kg
CHRONIQUE
PEV
(500 ms)
60 µV
100 ms
T
30j
40j
50j
T
20 mg/Kg
30 mg/Kg
50 mg/Kg
AIGU
PEV
(100 ms)
60 µV
20 ms
T
30j
40j
50j
T
30'
60'
120'
30 mg/Kg

La notion d'une accumulation tissulaire de chloroquine au cours d'intoxication chronique, dans la rétine et le tissu cérébral a été confirmée par des recherches d'histo-fluorescence, et des dosages par spectrophotométrie.

Après un mois d'intoxication à 20 mg/kg/jour de chloroquine, et délai de 24 heures après la dernière injection, on note :

-au niveau de la rétine une fluorescence en amas en stimulation ultraviolette, alors que la fluorescence n'est pas significative au niveau cérébral.

-au niveau du cerveau, si les concentrations sont trop faibles pour une mise en évidence directe, des dosages spectrophotométriques pratiqués sur les extraits tissulaires montrent une accumulation indiscutable du produit.

Après extraction selon la méthode de PROUTY et coll. (1958) les concentrations en chloroquine sont comparables au niveau du cerveau et au niveau du foie.

Les quantités trouvées sont alors :

cerveau	0, 5	µg/g de tissu
foie	0, 6	µg/g de tissu
rein	0, 4	µg/g de tissu

Ces concentrations, moindres que celles observées par PROUTY et coll. (1958) ARMAND (1971), dans des intoxications aiguës mortelles chez l'Homme, traduisent néanmoins une accumulation indiscutable de la chloroquine au niveau des tissus cérébraux.

CHAPITRE IV

C O M M E N T A I R E S

1 / COMPARAISON DE L'INTOXICATION AIGUË ET CHRONIQUE .

Les effets de l'intoxication aiguë et chronique sont comparables en de nombreux points : similitude des altérations ERG, caractère polyphasique des PEV au cortex par majoration oscillatoire du complexe post-primaire, semblent traduire l'accumulation au niveau tissulaire du produit.

Certains traits diffèrent cependant, qui sont liés aux doses importantes, et probablement à l'élévation de concentration sanguine du produit : restriction de la post - décharge, et retards de latence au niveau cortical.

2 / L'EFFET DE LA CHLOROQUINE EST-IL CENTRAL OU RETINIEN ?

-Un effet rétinien de la chloroquine est indiscutable, comme en attestent, aussi bien en intoxication aiguë que chronique, les modifications de l'électrorétinogramme, et les effets sélectifs exercés sur les appareils photopique et scotopique.

-Les modifications des potentiels évoqués paraissent pour une part exprimer cette action périphérique. La réduction des latences des accidents précoces (t_1) tout le long de la voie primaire paraît la conséquence d'une réponse plus synchrone de l'ensemble du système visuel à la stimulation photique et traduisant un phénomène de photosensibilisation.

La période de supernormalité des PE après intoxication chronique semble témoigner d'une tel effet facilitateur au niveau rétinien (peut-être par levée des mécanismes inhibiteurs).

Il semble qu'on puisse pour une part, rattacher ces phénomènes à l'effet tonique exercé par la rétine sur les synapses centrales (CHANG 1952), même si ces afférences agissent par détour mésencéphalique et particulièrement réticulaire (FUSTER et DOCTER 1962, BERGAMINI, BERGAMASCO, MOMBELLI 1965).

Cependant, une action directe à la chloroquine au niveau central est tout aussi indiscutable. Ceci est attesté d'une part par l'augmentation de latence au niveau cortical des accidents les plus tardifs du complexe primaire, retard proportionnel aux doses chez l'Animal aigu, et d'autre part, par les modifications atteignant le complexe post-primaire qui prend un caractère polyphasique puis oscillatoire, aussi bien après injection aiguë que chronique.

Cette action centrale de la chloroquine est démontrée par les modifications des potentiels évoqués au cortex par stimulation électrique du nerf optique qui, pourtant court-circuitent l'étage rétinien. Nous avons noté dans ce cas la réduction et même la disparition des éléments tardifs (t_3 t_4) aussi bien en aigu, qu'après sur-charge chronique en médicament.

Or, on sait depuis les études en microélectrodes de WIDEN et AJMONE-MARSAN (1960), que ces composantes expriment une activité de type post-synaptique.

Enfin, les modifications des PE jouent sur le cortex, alors que la réponse au CGL n'est pas modifiée. Cela paraît suggérer une action directe de la drogue au niveau des chaînes d'interneurones corticaux. Nous ne pouvons en rien cependant éliminer une intervention réticulaire surajoutée, (mésencéphalique ou thalamique), sur ces phénomènes de type inhibiteur, et celle-ci reste probable.

Du reste l'action sur le relai genouillé des fortes doses de chloroquine, semble indiquer que plus qu'une action qualitative au cortex, la drogue modifie la transmission synaptique, et cet effet est particulièrement marqué au niveau des relais polysynaptiques. On connaît en effet, l'effet facilitateur induit par les structures non spécifiques sur les synapses genouillées (SCHEIBEL et SCHEIBEL 1958, DUMONT et DELL 1960). Cet effet pourrait être ici interrompu. Les effets centraux de la Nivaquine paraissent pourvoir être rapprochés des notions sur l'effet anticomitial de la drogue cliniquement observé (AUCKLAND 1965, AICARDI 1967) et la sensibilité à la Nivaquine des structures paraît surtout être dû à un effet de masse sur les réseaux multisynaptiques. Plus qu'à un effet comparable à celui des barbituriques, avec majoration des "filtrages" sous-corticaux, (ALBE-FESSARD 1968), l'effet prépondérant aux structures corticales semble faire surtout de la chloroquine une drogue "anti-cardiazol".

3 / QUE PEUT-ON DIRE DU MODE D'ACTION DE LA CHLOROQUINE ?

Les diverses modifications constatées au niveau central et rétinien sous l'effet de la Nivaquine peuvent être liées soit à un mécanisme vasculaire soit à un mécanisme métabolique.

Un facteur vasculaire peut intervenir lors d'intoxication massive. On connaît en clinique les accidents angiospatiques aussi bien rétiniens que cérébraux.

Dans nos expériences on pourrait attribuer à une souffrance ischémique, les anomalies constatées au niveau cortical, du fait de la vascularisation plus riche de cette zone.

Cependant, le facteur vasculaire ne peut expliquer tous les phénomènes.

-Au niveau rétinien, après réduction ERG lors de prise chronique, en fin d'expérimentation, nous avons pu constater une augmentation d'amplitude de l'ERG juste après l'injection de chloroquine à dose plus importante, comme cela se note en aigu (voir précédemment). Cette possibilité pour un ERG microvolté de redevenir hyper-normal exclut une participation vasculaire (à moins que la chloroquine ne soit capable de lever le spasme qu'elle aurait créé !...).

-Au niveau cérébral enfin, un mécanisme anoxique ne peut expliquer tout. En effet, après injection de doses massives, la mort de l'Animal entraîne immédiatement une suppression de toute activité cérébrale spontanée ou évoquée, alors qu'une activité cérébrale persiste habituellement deux à trois minutes après l'arrêt circulatoire (ALFIERI et SOLE 1965, VAN DEN BOS 1966).

Il semble donc que la Nivaquine exerce un effet métabolique propre sur les fibres et les cellules nerveuses, en modifiant l'excitabilité et la transmission synaptique.

Nos résultats nous permettent seulement de suggérer une telle possibilité, qui ne pourrait être valablement étudiée que par des techniques d'enregistrement en microélectrodes.

C O N C L U S I O N

L'étude expérimentale chez le Lapin de l'intoxication aiguë et chronique par la chloroquine nous a conduit à distinguer une action rétinienne et cérébrale de la drogue, exprimée par l'étude de l'ERG et des potentiels évoqués visuels.

Les structures visuelles sont intéressées par une accumultation de la drogue lors d'administration prolongée.

Au niveau de l'ERG une phase d'hypernormalité semble traduire l'imprégnation par les APS, cependant que l'atteinte toxique sensorielle est marquée ultérieurement par une réduction d'amplitude ERG.

Mais l'ERG paraît insuffisant à exprimer la nature lésionnelle et la topographie des altérations du fait d'éléments fonctionnels, jouant particulièrement sur l'interaction des appareils photopique et scotopique.

Les potentiels évoqués visuels, subissent parallèlement à l'ERG des modifications qui expriment un

effet central de la drogue. Particulièrement, il existe un polyphasisme des accidents précoces, avec restriction d'amplitude au cours de l'accumulation dans l'organisme et un retard des culminations exprimant les effets toxiques.

La drogue semble intervenir dans le fonctionnement neuronal, en modifiant les caractères d'excitabilité.

Deux limites à cette étude doivent être indiquées :

-D'une part, cette expérimentation menée sur une étude d'activités bioélectriques globales, ne peut pas identifier de manière définitive les mécanismes d'action de la drogue. Ce problème devrait être abordé par des études en microélectrodes.

-D'autre part, nous cantonnant à une étude électrophysiologique orientée vers le dépistage pratique des complications visuelles des antipaludéens, nous avons mis en évidence des stigmates d'imprégnation médicamenteuse. Mais cette étude n'envisage pas le problème lésionnel de la rétinopathie aux antipaludéens, qui ne saurait être étudié que de manière anatomique et histochimique.

TROISIEME PARTIE

ETUDE ELECTRORETINOENCEPHALOGRAPHIQUE CHEZ L'HOMME

Nous présentons ici les résultats obtenus de l'examen des PEVM chez neuf patients soumis à un traitement prolongé par antipaludéens.

Cette étude préliminaire se propose de distinguer dans l'examen ce qui ressort de l'imprégnation par le médicament, et ce qui dépend d'une atteinte de l'appareil visuel.

Nous exposerons d'abord les conditions d'examen et les résultats normaux obtenus dans le service avec ces paramètres, puis nous proposerons les résultats des examens pratiqués chez nos malades, et en discuterons la signification par rapport aux résultats rencontrés dans le cadre de la pathologie visuelle.

CHAPITRE I

M E T H O D E S

Nous avons utilisé six modalités de stimulation chez chaque sujet.

L'examen est pratiqué en adaptation à la lumière puis, après préadaptation par éblouissement, au cours de l'adaptation à l'obscurité.

Dans ces deux conditions on utilise les stimulations en lumière blanche, lumière rouge orangé (filtre Kodak Wratten longueur d'onde dominante 610, 6 mμ) et lumière bleue.

A l'obscurité les examens sont faits à la douzième minute pour le blanc, dix-huitième minute au rouge, vingt-deuxième minute au bleu, et le contrôle de l'adaptation est fourni par l'ERG dynamique enregistré simultanément.

La stimulation photique est délivrée par un tube à éclat (TE 100, durée totale 200μ seconde, E = 147 $\mu W / cm^2$).

Nous enregistrons l'ERG sur quinze mesures, et les PEVM sur cent, les stimulus étant délivrés toutes les deux secondes.

Les stimulations étant brèves et espacées ne modifient pas le niveau d'adaptation pendant le temps de l'examen.

Les ERG sont recueillis entre une électrode cornéenne, portée par un verre scléral rétinex à blépharostat, et une électrode en argent, fixée par un adhésif à l'angle externe des paupières.

Les PEVM sont recueillis symétriquement par méthode monopolaire. Après dégraissage du cuir chevelu, les électrodes en argent sont fixées avec du collodion. L'électrode occipitale est située à 2 cm de la ligne médiane, à 2 cm au-dessus d'une horizontale passant par l'inion. L'électrode de référence est placée au lobule de chaque oreille. L'ensemble est relié à la masse par électrode frontale.

L'examen est pratiqué par stimulation binoculaire. Pour ne pas prolonger inutilement l'examen, la stimulation monoculaire a été pratiquée seulement lors d'atteintes unilatérales oculaires.

Les tracés sont recueillis d'une part sur un rétinographe ALVAR à inscription graphique, et sous contrôle oscilloscopique, et d'autre part, ERG et PEVM sont traités par un moyenneur de transitoire type ART 1000 (SAIP à 1024 canaux) permettant l'extraction par rapport au bruit de fond.

Nous obtenons ainsi 24 tracés pour chaque malade, (ERG et PEVM droit et gauche, pour chacune des six modalités de stimulation et d'adaptation).

La durée d'analyse choisie est de 204, 8 ms. Les tracés sont photographiés avec une grille étalon ce qui permet d'étudier les temps de culmination.

Nous n'étudions pas quantitativement les amplitudes, trop variables et conjoncturelles à ce stade de nos connaissances.

Les tracés recueillis (planche 6) permettent l'analyse des diverses composantes ERG : l'onde a en adaptation à l'obscurité se dédouble en accident a_1 et a_2. Au rouge, des encoches sur la partie ascendante de b paraissent correspondre aux onde e.

L'onde b_1 seule visible en photopique, se majore à l'obscurité, et l'accident b_2 renforcé considérablement, donne à l'onde b un aspect élargi et ample en stimulation blanche. En stimulation rouge, le tracé scotopique est caractérisé par un aspect biphasique de b.

Les PEVM sont constitués de divers accidents caractérisés par leur latence et leur polarité.

Nous n'étudions pas quantitativement l'amplitude de ces éléments, qui paraît soumise à des causes d'incertitude importante.

L'étude des temps de culmination est préférable à celle des latences, l'origine de chaque élément par rapport à la ligne de base est trop imprécise.

Les résultats normaux nous montrent :

-une onde 0 positive rarement individualisée vers 20 ms (elle correspond à l'onde I de GASTAUT),

-l'onde I négative culmine vers 20 ms,

-l'onde II positive culmine vers 45 ms,

-l'onde III négative vers 60 ms,

-l'onde IV positive culmine vers 100 ms,

-l'onde V négative vers 130 ms,

-l'onde VI vers 170 ms.

Les temps de culmination normaux, et leur dispersion, étudiés dans le laboratoire (GERVAIS 1970), chez vingt sujets normaux sont les suivants :

	Stimulation blanche	Stimulation rouge
0	20 ± 6 ms	15 ms
I	30 ± 7 ms	30 ms
II	45 ± 9 ms	45 ± 9 ms
III	60 ± 8 ms	60 ± 8 ms
IV a	75 ± 10 ms	75 ± 8 ms
IV b	90 ± 10 ms	90 ± 8 ms
IV c	115 ± 13 ms	115 ± 13 ms
V	135 ± 13 ms	135 ± 16 ms
VI	170 ± 10 ms	175 ± 14 ms

On reconnaît aux PEVM un certain nombre de variations.

Les variations selon l'âge affectent peu, après cinq ans, les délais de culmination, mais jouent sur les amplitudes des divers accidents. Particulièrement l'onde IV peut être monophasique ou polyphasique, mais elle est plus régulièrement monophasique chez le jeune enfant, et triphasique chez l'adulte décomposée alors en éléments a, b, c.

L'adaptation à l'obscurité majore l'amplitude de l'onde III, surtout au rouge, alors que les composantes précoces du PEVM sont généralement moins bien vues.

En scotopique l'onde IV par contre, tend à s'atténuer, s'écrêtant avec majoration de l'élément IV b négatif (qui correspond à l'élément V b scotopique de GASTAUT).

Ces normes rejoignent celles des différents auteurs (**CIGANEK** 1958, WERRE 1961, KOOI et BAGHCHI 1964, KAPHAN et CORRIOL 1964, MEULDERS 1970). On doit remarquer en particulier que les polarités variant selon les auteurs sont un critère insuffisant pour la systématique des divers accidents.

Nous pensons pour notre part que le meilleur critère d'identification des divers accidents est leur modification selon les paramètres d'adaptation et de stimulation.

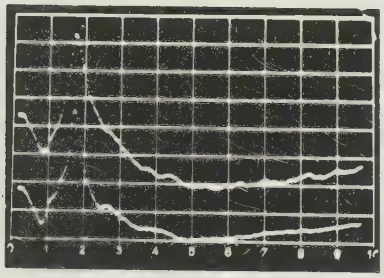
Car en pathologie, lors d'atteintes de la voie visuelle, un retard de culmination doit pouvoir être reconnu. Les critères adaptométriques sont alors précieux.

PLANCHE 6 - ERG et PEVM humains, recueillis sur ART 1000.

Les ERG sont recueillis sur 15 mesures, durée d'analyse 200 ms. PEVM sur 100 stimulations.

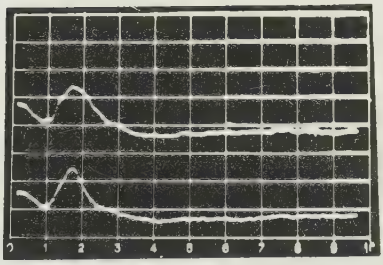
On note les modifications d'ERG selon la longueur d'onde du stimulus (blanc et rouge) et les conditions d'adaptation. En adaptation à l'obscurité l'ERG devient ample, marqué surtout par l'amplification de l'onde b2 et le dédoublement de a.

Les PEVM représentés sont obtenus en stimulation blanche, adaptation photopique et en stimulation rouge adaptation à l'obscurité (scotopique). On a indiqué les divers accidents des PEVM (cotation CIGANEK).

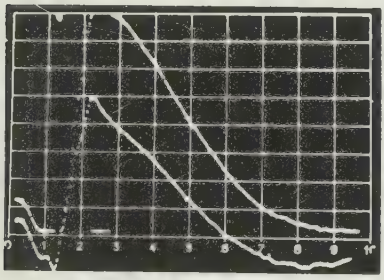


B Phot

ERG
n = 15

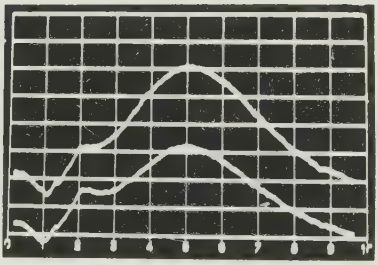


R Phot

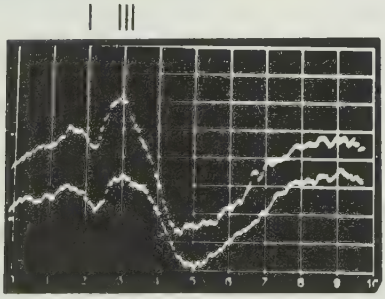


B Scot

ERG
n = 15

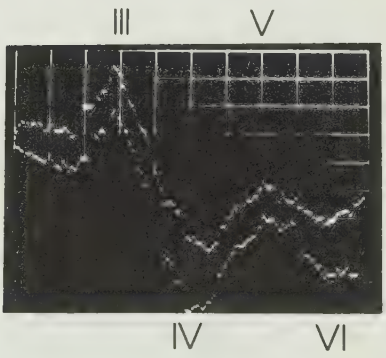


R Scot



B Phot

PEVM
n = 100



R Scot

Planche 6 : Normal [Analyse 200 **ms**]

CHAPITRE II

MALADES SOUS ANTIPALUDEENS

Nous avons pratiqué l'examen électro-rétino-encéphalographique chez neuf patients soumis à un traitement par antipaludéens.

A/GENERALITES .

Tous nos patients étaient de sexe féminin.

Il y avait une enfant de 8 ans, deux jeunes filles (16 et 19 ans), les autres malades étaient âgées de 33 à 60 ans.

Les affections traitées étaient des connectivites : lupus érythémateux (LEAD) -4 cas -, polyarthrite chronique thumatoïde (PCR) chez l'adulte - 3 cas -, ou dans sa forme juvénile (maladie de STILL) - 2 cas -.

Les antipaludéens étaient pris depuis des délais extrêmement variés de 4 mois à 7 ans.

Les médicaments utilisés étaient des dérivés de la chloroquine, dont nous indiquons les noms de spécialité :

- 1 cas : sulfate de chloroquine (NIVAQUINE*)
- 3 cas : hydroxychloroquine (PLAQUENIL*)
- 3 cas : gentisate de chloroquine (QUINERCYL*)
- 2 cas : diphosphate de chloroquine (Résochine associé à d'autres principes dans ELESTOL*)

Chez deux patients était associée une corticothérapie.

Dans trois cas l'examen ERG était demandé pour des troubles oculaires cliniques. Dans 6 cas il s'agissait d'examen de contrôle systématique.

B / ETUDE SYNTHETIQUE .

L'association de troubles cliniques et d'altération ERG nous permet de distinguer 4 groupes :

Groupe I : ERG normal
. pas de signe clinique ..... 3 cas

Groupe II : ERG hypernormal
. pas de signe clinique ..... 2 cas

Groupe III : ERG anormal : ce groupe présente deux sous-groupes :

A/ pas de signe clinique ..... 1 cas

B/ signe clinique ..... 2 cas

Groupe IV : ERG anormal
. signe clinique, mais les troubles paraissent liés à une autre cause que les antipaludéens ..... 1 cas

L'ensemble des résultats de l'ERG et des PEVM sont rassemblés dans un tableau synthétique.

Obs. n°	Etat-civil	Diagnostic ancienneté	Traitement Posologie Durée	Signes cliniques Examen ophtalmologique	ERG Dynamique
1	GOU... Marie-Thérèse 16 ans	STILL 8 ans (évolutif ++)	Elestol (Resochine 160 mg,7 ans) Avlocardyl	0	ERG normal ODG
2	NEV... Marie 60 ans	PCR	Quinercyl 300 mg, 1 an	0	ERG normal ODG
3	KAUF... 33 ans	LEAD 3 ans	Plaquenil 400 mg,3 ans Cortancyl	0	ERG normal ODG
4	LAT... Marie-Christine 15 ans	LEAD 1,5 an	Elestol (Resochine 60 mg 1,5 an)	0	ODG ERG ample hypernormal au rouge
5	DUP... Jacqueline,60 ans	PCR 4 ans	Quinercyl 200 mg 4 ans	0	OD hypernormal+ a très ample OG hypernormal+
6	SES... Annie 8 ans	STILL 5 ans	Plaquenil 200 mg 5 ans	0	ODG défaut photopique (aspect en dôme, b_1 émoussé)
7	BOU... Michèle 19 ans	LEAD 4 ans (évolutif ++)	Nivaquine 200 mg,4 ans Cortancyl, Chloraminophène	AV 9/10 ODG perturbation sens chromatique rouge vert. FO : N	OD déficit photopique ODG microvoltage rouge Scot.
8	DUB... Irène 48 ans	PCR 3 ans	Plaquenil 600 mg 3 ans	Retr.tunnellaire champ visuel. AV 3/10 ODG FO : N	Déficit photopique bilatéral. .ERG en dôme, b_1 émoussé .Microvoltage e R.S.
9	DEL... Denise 60 ans	LEAD 6 mois (évolutif +)	Quinercyl 300 mg 4 mois	AV 1/10 OD 9/10 OG	OD onde a ample onde b nulle OG normal

C F	PEVM				Groupe
	Morphologie	Culmination		Dynamique	
		BP	RS		
D 60 G 60	PE très ample III triphasique	60 ms	50 ms		I
D 42 G 42	PE ample III encoché	65 ms	70 ms	PEVM plus ample en rouge que blanc	I
D 64 G 64	III encoché	55 ms	50 ms		I
D 80 G 80	II et III élargies polyphasiques	90 ms	80 ms	PEVM plus ample et distinct au rouge	II
D 35 G 50	II et III polyphasiques IV et V bas voltage	100 ms	100 ms	PEVM plus distinct au rouge	II
D 20 G 20	III triphasique très ample	85 ms	80 ms	PEVM peu ample au bleu Scoto	III A
D 35 G 35	II et III réduits à succession éléments sinusoïdaux IV aboli	-	105 ms	PEVM très altéré au blanc peu au rouge	III B
D 45 G 45	II et III réduits à oscillations IV et V bien nets au rouge seulement	80 ms	80 ms	Atteinte au blanc Extinction bleu PEVM meilleur au rouge	III B
50 50	II ample III, IV et V non identifiables sans polyphasicité	-	80 ms	PEVM blanc 0 PEVM rouge subnormal	IV

Chez nos patients, nous avons trouvé des modifications des PEVM (planche 8) qui paraissent évoluer de manière parallèle aux manifestations ERG, mais avec une sensibilité bien plus grande que celle que peut offrir un ERG standard (planche 7).

Dans le groupe I, où données cliniques et ERG sont normales, nous trouvons des PEVM de grande amplitude , l'onde III très ample est encochée. Au rouge, cette "hypernormalité" des PEV est encore plus notable. Les délais de culmination sont normaux.

Dans le groupe II, l'ERG paraît hypernormal, surtout en adaptation à l'obscurité. Mais on sait que l'hypernormalité ERG est une notion difficile à quantifier (F. DESCAMPS 1967).

Les PEVM sont amples, l'onde III paraît élargie, et fusionnée avec l'onde II en une série d'accidents oscillatoires. Au rouge, les PEVM sont de meilleure qualité, les accidents II et III mieux individualisés.

Les temps de culmination de l'onde III sont nettement retardés, ceci paraissant relativement moins marqué au rouge (90 et 100 ms).

Dans le groupe III, qui correspond à des troubles cliniques débutants d'atteinte par antipaludéens, sauf le cas 8, les manifestations ERG sont de type spécifique mais discrètes . Il existe un déficit de l'appareil photopique, traduit par l'émoussement de b_1 avec ERG en dôme à l'obscurité, et défaut d'amplitude de l'ERG au rouge, en adaptation scotopique.

L'abaissement de la FCF (obs. 6 et 7), confirme cette notion.

Les PEVM sont ici très altérés avec onde III élargie et triphasique (cas 6) ou remplacée par une succession d'éléments sinusoïdaux. Le retard de culmination est constant. Les PEV paraissent moins altérés au rouge qu'au blanc.

Au bleu, les altérations sont encore plus marquées avec au maximum extinction au bleu (cas 8).

Chez une malade enfin, (groupe IV) l'altération marquée unilatérale de l'ERG, est en relation avec une atteinte des PEV. Mais au rouge le tracé est subnormal avec un retard de culmination.

On ne note pas de polyphasicité précoce.

L'atteinte rétinienne ici ne paraît pas due aux antipaludéens.

Il semble ainsi exister au niveau des PEVM des remaniements évoluant parallèlement à l'ERG, mais paraissant plus faciles à mettre en évidence, même morphologiquement que les altérations ERG.

La présentation de quelques observations démonstratives nous permettra de préciser ces correspondances rétino-encéphalographiques.

C / PRESENTATION D'OBSERVATIONS .

Observation n° 1

Marie-Thérèse GOU... âgée de 16 ans présente une maladie de STILL ayant débuté il y a 8 ans.

La maladie reste évolutive, avec atteinte polyarticulaire et cardiaque, persistance de signes inflammatoires et stigmates sérologiques, malgré un traitement par corticoïdes et APS (Plaquenil 5 ans, puis Elestol 2 ans).

Les bilans OPH répétés tous les 6, puis tous les 3 mois, ne révèlent aucune anomalie de la fonction visuelle.

L'ERG est normal.

Les PEVM sont amples avec onde III encochée ; temps de culmination normaux.

En conclusion : Absence d'atteinte rétinienne, malgré un traitement prolongé par APS.

Le polyphasisme de l'onde III des PEVM témoigne d'une imprégnation discrète par les APS.

Observation n° 5

Jacqueline DUP..., 60 ans, PCR traité par 200 mg de Quinercyl depuis 4 ans.

Aucun trouble visuel, à l'examen ophtalmologique.

ERG hypernormal, avec onde a très ample et dédoublée à droite. FCF:35 à D,50 à G.

PEVM polyphasicité marquée des ondes II et III, ondes IV et V peu amples.

Retard des temps de culmination au blanc et au rouge (100 ms pour III).

Conclusion : Imprégnation ERG et atteinte des PEVM nécessitant une surveillance rapprochée.

Observation n° 8

Irène DUB..., 60 ans PCR bien stabilisée par 300 mg de Quinercyl, pris depuis 3 ans. Elle vient pour la première fois dans le service d'Ophtalmologie de l'Hôpital des Enfants (Professeur CORCELLE) en juin 1972.

On note un rétrécissement concentrique du champ visuel, une acuité de 3/10 à chaque œil, non modifiable. Il n'y a pas d'opacité cornéenne ou cristallinienne, le FO est normal.

A l'ERG discrets signes d'atteinte photopique, avec ondes b1 émoussées, et aspect en dôme au blanc. Au rouge tracé de basse amplitude même après adaptation à l'obscurité. La FCF est à 45 aux deux yeux.

Les PEVM présentent d'importantes modifications. Au blanc, l'onde III a quasiment disparu. Il faut doubler l'amplification pour reconnaître à la place de l'onde III une série d'oscillations de brève amplitude. Au rouge le tracé est plus net. Les délais de culmination sont retardés pour l'onde III (80 ms). Au bleu le PEVM est absent.

Conclusion : discrets signes de souffrance photopique à l'ERG. Les PEVM paraissent traduire une souffrance de la rétine périphérique, liée aux antipaludéens (polyphasicité de l'onde III).

Observation n° 9

Denise DEL..., 60 ans, traitée depuis 4 mois par 300 mg de Quinercyl pour LEAD, présente en octobre 1971, une amaurose brutale. Lorsqu'elle consulte 15 jours plus tard, l'acuité visuelle à l'œil droit est à 1/10, 9/10 à l'œil gauche.

ERG à droite onde a ample, onde b nulle, à gauche tracé normal.

FCF 50 aux deux yeux.

PEVM atteinte au blanc, où le tracé est de très basse amplitude. L'onde II est ample.

L'onde III n'est pas identifiable.

Au rouge, onde II et III nettes monophasiques, avec retard des culminations (80 ms pour III).

Conclusion : Atteinte unilatérale ERG ne paraissant pas spécifique des APS, évoquant plutôt une ischémie réti - nienne. Pas d'anomalie spécifique des PEV.

La malade est revue 6 mois plus tard en consultation (Professeur CORCELLE). Elle a poursuivi son traitement par APS, prend maintenant du Plaquenil. Les troubles visuels ont régressé.

PLANCHE 7 - *Tracés ERG standard. 4 malades sous antipaludéens.*

I - ERG normal. Pas de signe clinique.

II - ERG hypernormal au rouge en particulier. Pas de signe clinique.

III - ERG peu volté, déficit photopique discret (onde b1 émoussée, aspect en dôme). Clinique : rétrécissement concentrique du champ visuel.

IV - ERG droit, onde b quasi nulle. Trouble lié à accident vesculaire, non spécifique.

B : stimulation blanche ; R : stimulation rouge ;

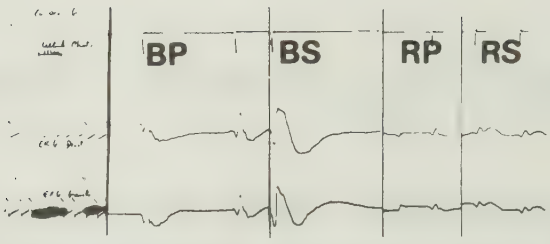
b : stimulation bleue ; P : adaptation lumière ;

S : adaptation obscurité.

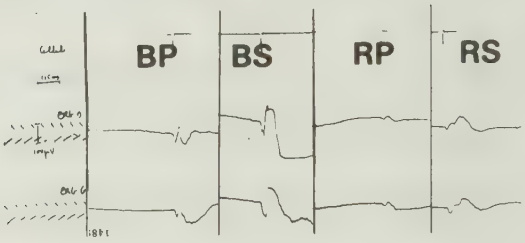
PLANCHE 8 - *PEVM chez les mêmes malades recueillis en blanc photopique et rouge scotopique.*

Les tracés sont moyennés sur 100 stimulations. Le tracé B.P. de III est obtenu sur 200 st. (tracé microvolté). Dans les trois premiers cas (altération spécifique), on note l'encochement puis le polyphasisme des accidents précoces (III puis II - III). Par contre en IV affection vasculaire (obs. n° 9 voir in texte) on ne note pas de polyphasisme des PEVM.

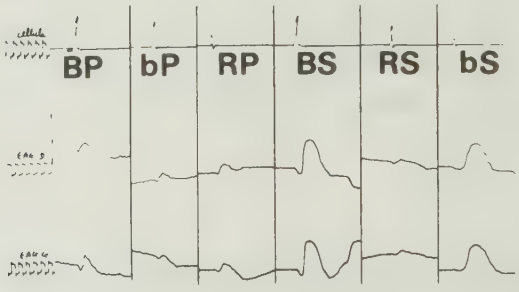
I



II



III



IV

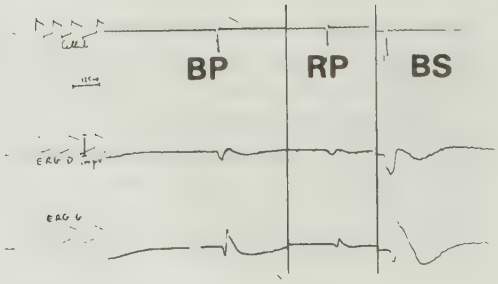


Planche 7

ERG dynamique standard

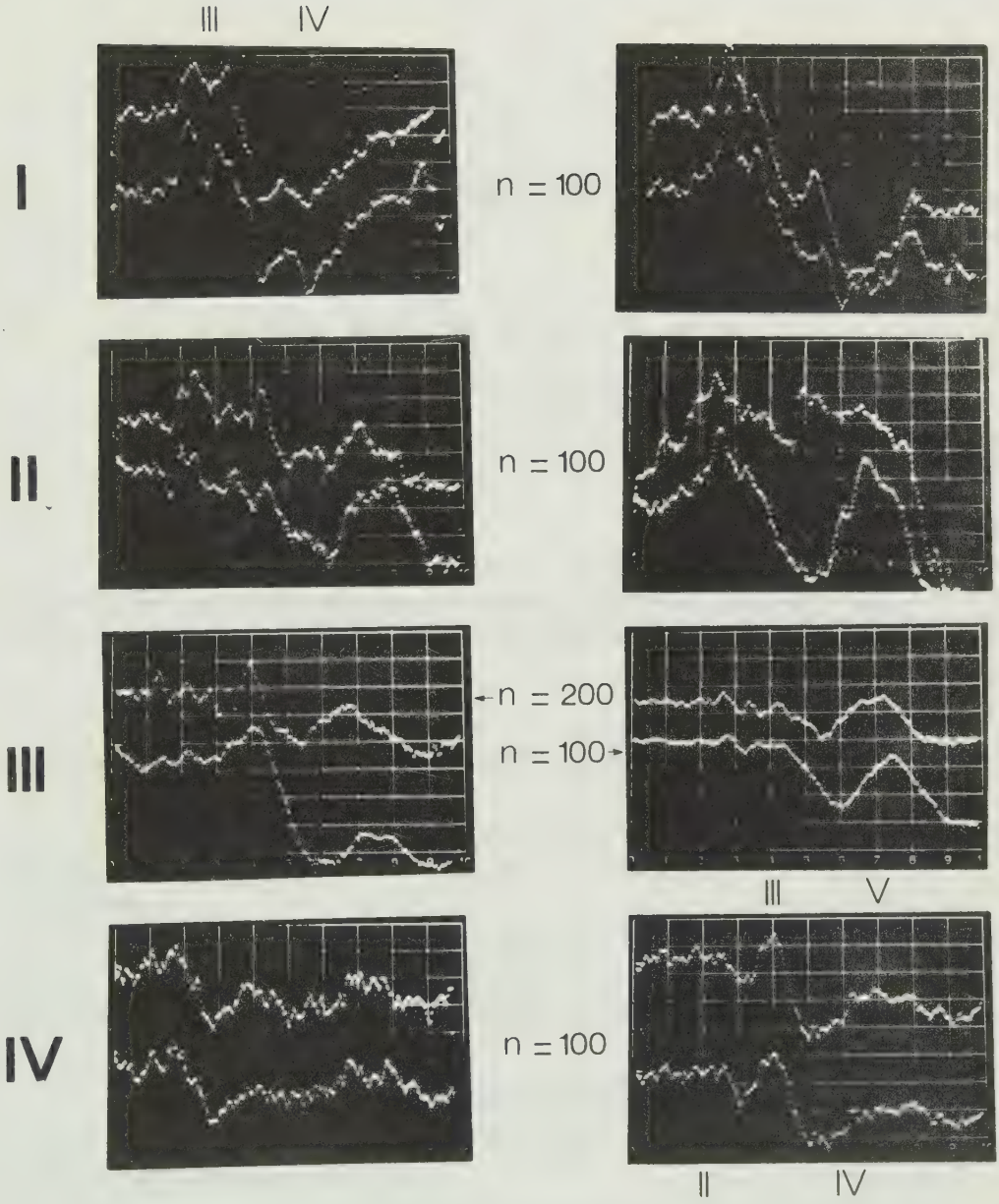


Planche 8 [Analyse 200 ms]

CHAPITRE III

C O M M E N T A I R E S

Une étude préliminaire, menée chez 9 sujets traités par antipaludéens de synthèse, nous permet de retenir un certain nombre de modifications des PEVM.

A / MODIFICATIONS DES PEVM SOUS APS .

Les anomalies rencontrées évoluent parallèlement à l'ERG, mais semble-t-il en anticipant ses altérations.

On peut décrire des modifications morphologiques, des modifications des temps de culmination et des anomalies qualitatives quant au mode de stimulation.

1°) Du point de vue morphologique.

- dans un premier stade les PEV sont très amples, quasiment hypernormaux,
- les accidents précoces sont remaniés et particulièrement l'onde III. Ils deviennent polyphasiques, leur amplitude se réduit, et ils sont finalement remplacés par une série d'oscillations de basse amplitude.

La polyphasicité des accidents II et III paraît un témoin précoce de l'intégration par les APS survient après un an de traitement (obs. 2) mais il ne s'accentue que lorsqu' apparaissent les troubles visuels sévères (cas 7 et 8), et n'est pas noté dans l'observation n°9, après un délai bref d'imprégnation.

2°) Du point de vue des temps de culmination.

Ils paraissent normaux quel que soit le délai d'imprégnation, ils ne sont retardés que lorsqu' apparaissent les signes ERG et donnent alors toute leur valeur à ceux-ci. En particulier lors d'hypernormalité, ils semblent avoir valeur de signe d'alarme.

Il est impossible d'affirmer actuellement si un retard des culminations traduit directement une atteinte de la conduction visuelle, et la souffrance du nerf optique (GERVAIS 1971). Il est possible également que le retard marqué sur l'onde III traduise une diminution de réactivité rétinienne, une diminution du nombre de récepteurs mis en jeu (RIGGS et coll. 1969), ceci pouvant correspondre à un défaut de l'effet dynamogénique rétinien exercé par détour réticulaire (DUSTMAN BECK 1965).

Cette deuxième hypothèse paraît probable dans la mesure où, les temps de culmination moins modifiés au rouge qu'au blanc chez nos patients, semblent attester de la préservation des fibres maculaires.

3°) Du point de vue de la longueur d'onde de stimulation.

Les altérations des PEVM sont plus marquées au blanc et au bleu qu'au rouge.

Lorsque le PEVM est hypernormal, ceci nous a paru plus marqué encore au rouge. Lorsqu'il est altéré au blanc, il l'est moins au rouge.

Il semble bien que ces différences de réponse

selon le mode de stimulation, dépendent de la topographie de l'atteinte rétinienne. Les PEVM au blanc et au bleu étant plus influencés par la rétine périphérique, l'hypothèse que la préservation relative au rouge serait due à la moindre intensité de stimulation (absorption par le filtre) ne peut en effet être retenue puisque, lors de stimulation bleue, filtrée elle aussi, les PEVM sont de moindre intensité qu'au blanc (obs. n° 8). Ce n'est donc pas un simple éblouissement qui rend compte des différences de réponse selon la longueur d'onde de stimulation.

B / QUELLE EST LA SPECIFICITE DES SIGNES DECRITS ?

En confrontant les tracés de malades sous antipaludéens à ceux rencontrés dans d'autres cas pathologiques, les éléments que nous avons décrits peuvent être attribués aux seuls APS.

Les anomalies décrites sous antipaludéens ne paraissent pas liées à la maladie causale, elles se retrouvent aussi bien dans des cas de LED que dans des cas de PCR.

Il semble d'autre part impossible de retenir une pathologie propre au LED, dont on connaît le tropisme pour le système nerveux, et les caractères épileptogènes.

Des observations personnelles faites chez des sujets atteints de LED, en dehors de tout traitement antipaludéen (2 cas), ou chez des comitiaux (3 cas) ne nous ont pas permis de reconnaître d'anomalies. Chez les comitiaux peut être seulement relevée l'hypernormalité des PEV en rapport avec une épilepsie photosensible (BROUGHTON et coll. 1969).

Les atteintes rencontrées sous APS restent bien différentes de celles notées au cours d'atteintes du nerf optique. Lors de névrite le retard de culmination est prépondérant au rouge, asymétrique en stimulation monoculaire,

et ne s'accompagne pas de polyphasicité (KOOI et coll. 1965, GERIN et coll. 1966, PLANE et coll. 1969, RAVAULT et coll. 1966, ROUHER et coll. 1969, GERVAIS 1970, RICHEY et coll. 1971, FAURE et coll. 1971).

Les anomalies rencontrées dans les rétinites pigmentaires, se rapprochent un peu de notre observation n° 8.

On note en effet, dans les processus abiotrophiques périphériques une extinction en stimulation monochromatique bleue (ALFIERI et SOLE 1971), et les processus débutants sont marqués par une suppression des composantes précoces des PEVM (GASTAUT et coll. 1964).

Chez les malades sous antipaludéens, il paraît enfin possible de différencier ce qui tient à la rétinopathie spécifique, d'autres affections intercurrentes (obs. n° 9). C'est la polyphasicité des tracés qui là encore paraît l'argument majeur, comme marque d'imprégnation médicamenteuse.

Au total, la confrontation des tracés ERG et des PEVM permet de retenir un certain nombre de caractères propres à l'atteinte rétinienne spécifique, de donner toute leur valeur à des altérations ERG difficiles à apprécier et à quantifier, et offre des critères de dépistage avant toute atteinte visuelle.

On peut ainsi évaluer selon l'existence de troubles de l'ERG et des PEV les possibilités évolutives suivantes :

Stade 0	ERG	0	PEVM	0	
Stade I	ERG	0	PEVM	+	(polyphasicité)
Stade II	ERG	+	PEVM	++	(polyphasicité, retard)
Stade III	ERG	++	PEVM	+++	(extinction qualitative, retard)
IV	ERG	++	PEVM	+	non spécif.

Une telle quantification pronostique ne peut être que évaluée et des études ultérieures, sur un nombre suffisant de malades, et surtout en études longitudinales devraient préciser ces diverses évolutions.

DISCUSSION GENERALE

Les résultats de nos études menées chez l'Homme et chez l'Animal, concernent les modifications bioélectriques produites par les Antipaludéens de Synthèse dans le Système Visuel.

L'ensemble de ces données doit être discuté à quatre niveaux :

- Type des altérations liées aux APS,
- Mode d'action des APS,
- Application au Dépistage des complications visuelles lors de traitements de longue durée,
- Valeur des PEVM pour une application physiopathologique.

A / TYPE DES ALTERATIONS LIEES AUX APS .

1°) L'ERG peut présenter des anomalies sans signification lésionnelle.

Aussi bien chez l'Homme que chez le Lapin, on peut noter une hypernormalité ERG en début d'imprégnation, plus tardivement une restriction d'amplitude des diverses composantes.

Ces effets ERG paraissent pour une part liés à des modifications fonctionnelles, jouant sur le système amacrine, les antipaludéens libéreraient les appareils photo et scotopique d'une inhibition réciproque.

L'atteinte toxique sensorielle serait alors plus marquée sur les cônes maculaires.

Ces données sont en accord avec les dissociations électrocliniques observées par différents auteurs (ZIV 1964), et la difficulté d'affirmer sur le seul ERG l'atteinte lésionnelle rétinienne, et sa localisation (DESCAMPS 1967).

2°) Les Potentiels Evoqués présentent des modifications évoluant parallèlement aux troubles rétiniens mais avec une plus grande sensibilité que l'ERG et peuvent être analysés quantitativement.

Chez l'Animal une modification du complexe post-primaire, qui devient polyphasique, et tend à s'atténuer en amplitude, est à rapprocher de la polyphasicité des PEVM humains, portant sur l'onde III, puis sur II - III. Dans les deux cas la polyphasicité est d'autant plus marquée que l'atteinte toxique rétinienne est importante.

Un retard des latences au niveau cortical est noté. Ce retard paraît beaucoup plus accusé chez l'Homme que chez l'Animal, du simple fait du développement cortical humain.

Ces phénomènes précisent qu'à côté d'une accumulation rétinienne, les antipaludéens jouent un rôle important au niveau central.

L'accumulation d'APS au niveau du système nerveux central a été démontrée chez l'Homme (PROUTY et coll. 1958, ARMAND 1971), aussi bien que chez l'Animal (BERLINER et coll. 1948). Elle rend compte de divers accidents observés sous antipaludéens, troubles oculo-moteurs (LYLE et coll. 1962), troubles de conscience des intoxications aiguës et accidents convulsifs (DELBEC 1962, MELLERIO 1965, DESSAGNE 1971).

B / MODE D'ACTION DES ANTIPALUDEENS .

Nous avons mis en évidence, sous l'effet des APS, des modifications de l'excitabilité nerveuse :

Aux faibles doses, majoration de l'excitabilité, avec diminution des vitesses de conduction ; effet inverse aux fortes doses.

Au niveau post-synaptique la drogue produit par contre un ralentissement majoré lorsque les doses croissent. Ainsi chez l'Animal est noté d'abord un retard cortical sur les relais multisynaptiques, plus tard un rĕtard aux relais monosynaptiques.

Ces données paraissent en accord avec les données de la littérature, portant sur le rôle toxique des antipaludéens.

-Dans nos expériences, l'intoxication massive chez l'Animal a déterminé la mort probablement par effet central. La mort survient dans des accidents convulsifs, et nous constatons une suppression subite à la mort de l'Animal de toute activité bioélectrique cérébrale. Ceci est différent de ce qui est observé dans les décès anoxiques ou par arrêt cardiaque (ALFIERI et SOLE 1966, VAN DEN BOS 1966).

Chez l'Homme, les intoxications aiguës peuvent déterminer aussi bien des troubles du rythme cardiaque (CONSTANTIN 1966, PREDINE 1969) qu'une sidération des centres nerveux supérieurs, en particulier bulbaires (DELBEC 1962, RANDRIAMAHATRARA 1965), avec mort subite dans un tableau de convulsions et de contractures.

-Le caractère durable des accidents des APS tient à leur accumulation dans l'organisme grâce à leur

affinité pour les macromolécules aussi bien mélaniques que nucléoprotéiques (POTTS 1962, COHEN 1965, MEIER-RUGE 1966). La persistance des effets cérébraux est connue en clinique humaine (MELLERIO 1965).

-La toxicité des APS paraît liée à une modification des perméabilités et des polarisations membranaires, avec diminution de l'excitabilité cellulaire et effet de type anticholinergique (ARMITAGE 1957, PREDINE 1969).

L'effet tissulaire de la Nivaquine est ainsi complexe :

-au niveau cardiaque, troubles du rythme,

-au niveau des cellules sensorielles visuelles, modification des effets photoélectriques membranaires liés à la mélanine, et ses radicaux sulfhydriles (REINERT 1969, FRANCK et MOYER 1969),

-au niveau neuronal, défaut d'excitabilité marqué d'abord sur les associations synaptiques, et jouant au niveau rétinien sur les interneurones amacrines, au niveau central sur les circuits multineuronaux corticaux et sous-corticaux.

A long terme une perturbation des synthèses protéiques paraît responsable d'une surcharge gangliosique des neurones, notée au niveau des cellules bipolaires rétiniennes, mais aussi des neurones centraux, et des neurones périphériques (REINERT 1968, GLEISER 1969), ce qui rend compte de l'irréversibilité des troubles rencontrés.

Nous rejoignons là les effets anticomitiaux de la drogue (AUCKLAND 1962, AICARDI 1967). Peut-être pourrait-on rapprocher cet effet anticomitial de la Nivaquine, corrolaire d'une affinité pour les macromolécules, de cette théorie reprise par REYNOLD (1968) que les drogues anticomitiales agiraient par une modification des synthèses protéiques cérébrales (avec en particulier effet antifolique).

Au niveau rétinien, un effet sur les interneurones amacrines rend compte des perturbations de l'équilibre photoscotopique ; au niveau central le retard des temps de culmination semble témoigner d'une imprégnation du système nerveux dont les conséquences doivent être soigneusement pesées, du fait d'un risque cellulaire.

C / APPLICATION AU DEPISTAGE DES COMPLICATIONS DES ANTIPALUDEENS .

-L'ERG est un critère purement bioélectrique de l'activité rétinienne, soumis particulièrement sous antipaludéens, à des effets fonctionnels, sans signification sensorielle obligée.

-Les Potentiels Evoqués sont susceptibles de révéler ce qui peut tenir à une lésion rétinienne, particulièrement les techniques de stimulation monochromatique.

-Les retards de culmination révèlent une imprégnation des structures nerveuses, la polyphasicité des PEVM semble un élément spécifique des APS. Ces éléments permettent de donner toute leur valeur à des altérations ERG dont l'interprétation est bien plus sujette à caution (ZIV 1964).

Des études ultérieures longitudinales devraient préciser la validité de cette méthode, qui paraît pouvoir être proposée dans le dépistage des complications des APS du fait de sa sensibilité qui lui fait largement anticiper les résultats des examens classiques.

Le couplage avec l'ERG UV (RAMPON et coll. 1969, CHABANON 1972) pourrait enrichir la méthode des PEVM.

D/ VALEUR DES PEVM POUR UNE INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE .

Il nous paraît exister dans le cas des antipaludéens des corrélations importantes entre les résultats expérimentaux et les résultats chez l'Homme. La polyphasicité des PEVM, les retards de culmination sont parallèlement notés dans les deux cas. L'étude chez l'Animal permet une analyse plus fine des mécanismes de ces anomalies.

Mais, corrélation ne signifie pas identité. On ne saurait ainsi envisager une simple superposition des tracés de l'Homme à l'Animal, alors que cette identité est d'ailleurs aléatoire d'une espèce à une autre. Il serait par exemple illusoire d'assimiler simplement l'onde III du PE humain et le complexe post-primaire du Lapin.

Le développement de la corticalité chez l'Homme, la finesse et la richesse des systèmes discriminatifs a son répondant dans la complexité des potentiels évoqués.

La considération des corrélations, que nous pensons pouvoir établir entre l'Animal et l'Homme, nous montre que les APS agissent plutôt au niveau cortical . La polyphasicité précoce, les retards des temps de culmination sont plus marqués chez l'Homme que chez un Animal lissencéphale tel que le Lapin.

C O N C L U S I O N S

L'étude simultanée des Potentiels Evoqués Visuels et de l'Electrorétinogramme, conduite chez l'Homme et l'Animal, permet de dégager des critères spécifiques de l'action des Antipaludéens de synthèse, et justifie l'application de la méthode en Exploration Fonctionnelle Humaine.

Certaines modifications de la réponse corticale révèlent l'imprégnation de l'appareil visuel par les Antipaludéens :

- polyphasicité de l'onde III aux divers modes de stimulation et d'adaptation,
- retard des temps de culmination au niveau cortical.

La méthode permet de mieux interpréter les données de l'électrorétinogramme et de reconnaître l'existence d'une souffrance rétinienne grâce à la réduction d'amplitude de la réponse évoquée corticale et grâce aux modalités de la réponse en fonction de la longueur d'onde du stimulus.

La confrontation des tracés Electrorétinographiques et des PEVM offre des critères de dépistage avant toute atteinte visuelle.

Il est proposé une quantification pronostique fondée sur la manière dont ERG et PEVM ont évolué dans l'ensemble de nos observations.

L'étude chez l'Animal nous a permis de valider ces constatations et de préciser les mécanismes de l'action toxique des antipaludéens. Il semble que ceux-ci produisent une modification d'excitabilité cellulaire et de transmission synaptique, aussi bien à l'étage rétinien qu'à l'étage central.

L'application des Potentiels Evoqués Visuels à la Physiopathologie paraît ainsi concerner non seulement l'Ophtalmologie Expérimentale, mais également la Neuro-pharmacologie.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J.M.A. FAURE

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 5 Décembre 1972
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAM Mc D.W., RUBIN E.H. - Readiness potentiel, vertex positive wave, contingent negative variation and accuracy of perception.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., juin 1971 30, 6, 511-518.

2. AICARDI J. - Traitement des épilepsies.
Arch. Médico. Chirurg. Normandie, 1967, 58, 503-522.

3. ALBE-FESSARD D., BESSON J.M. et ABDELMOUMENE M. - Etudes comparées des modifications des activités centrales induites par les anesthésiques et le sommeil naturel.
Colloque de Médecine Expérimentale, Bordeaux, mars 1968, Journal de Médecine Bordeaux, 1969, 6, 1395-1408.

4. ALFIERI R., SOLE P. - Le problème d'une activité électrique rétinienne post-mortem.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1965, 159, 674-677.

5. ALFIERI R., SOLE P. - Quelques aspects électrorétinographiques des phénomènes d'inhibition entre les systèmes scotopique et photopique.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1966, 2, 317-320.

6. ALFIERI R., SOLE P. - Potentiels évoqués visuels et dualité rétinienne chez l'homme.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1968, 162, 428-432.

7. ALFIERI R., SOLE P. - Electrorétinographie et recueil des potentiels évoqués visuels : Exploration fonctionnelle des voies optiques.
Trace, Novembre 1971, vol 5 n° 9, 353-360.

8. APPELMANS M., GRILLE G. - Tolérance du lapin vis-à-vis du chlorhydrate de quinine et du diphosphate de chloroquine.
Soc. Belg. Opht. Bruxelles 26 juin 1966.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1966, 143, 658-676.

9. ARDEN G.B., KOLB H. - Electrophysiological investigations in retinal metabolic disease their range and application.
Exp. Eye Res., 1964, 3, 4, 334-347.

10. ARDEN G.B. and SÖDERBERG U. - The transfer of optic information through the lateral geniculate body of the rabbit.
In : Sensory communication (W.A. Rosenblith, ed.)
Wiley, New-York 1961, 521-544.

11. ARDEN G.B., FRIEDMANN A. and KOLB H. - Anticipation of chloroquine retinopathy.
Lancet, 1962, 1, 1164.

12. ARDEN G.B., IKEDA H. - Effects of hereditary degeneration of the retina on the early receptor potentiel of the rat eye.
Vision Res., 1966, 6, 171-184.

13. ARDUINI A. and HIRAO T. - Enhancement of evoked responses in the visual system during reversible retinal inactivation.
Arch. Ital. Biol., 1960, 98, 182-205.

14. ARFEL G.J. - Stimulations visuelles et silence cérébral.
E.E.G. Clin. Neurophys., 1967, 23, 172-175.

15. ARFEL G., WALTER St. - Potentiels évoqués et comas.
Acta Neurol. Belg., 1971, 4, 345 +.

16. ARMAND J. et coll. - Répartition tissulaire de la chloroquine chez l'homme après intoxication mortelle.
Méd. Lég., 1971, 4, n° 1, 19-22.

17. ARMINGTON J.C. - Adaptional changes in the human electroretinogram and occipital response.
Vision Res., 1964, 4, 179-192.

18. ARMITAGE A. - The influence of K concentration on the action of quinidin and some antimalarial substances on cardiac muscles.
Bull. J. Pharm and Chem., 1957, 12, 74.

19. ARNAL D., GERIN P., SALMON, MAKACHE J.P., MAGNARD P., PERONNET F., HUGONNIER R. - Analyse statistique multivariée des potentiels évoqués moyens visuels dans l'amblyopie fonctionnelle.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1971, 31, 4, 365-376.

20. AUCKLAND N.L. - Drugs for PM.
Canad. Med. Ass. J., 1965, 93, 707-708.

21. AUERBACH E., BURIAN H.M. - Studies on the photopic-scotopic relationships in the human electroretinogramm.
Am. J. Ophtal., 1955, 40, 42-59.

22. AUERBACH E., ROWE H. - Electroretinogramm and occipital response in congenital hemeralopia response and rod-monochromatism .
In : Burian HM. and Jacobson J.H. eds. Clinical Electroretinography Proc. 3 rd Int Symp., Suppl. to Vision Res., 1966.

23. AUERBACH E., ROWE H. - The "good eye" in unilateral retinis pigmentosa.
Ophtalmologica (Basel), 1968, 155, 98-116.

24. BABEL J., ENGLERT U. - Etude expérimentale de la rétinopathie par la chloroquine.
Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal., 1969, 82, 491-505.

25. BACHINI O., VILLAR J.I., PRIETO S. and GARCIA-AUSTT E.- Effects of psychodrugs upon sensory inflow.
I : Changes provoked by LSD 25 on the averaged visual evoked responses in man.
Acta Neurol. Lat. Amer., 1965, 11, 383-390.

26. BARLOW J.S. - Intrinsic and induced E.E.G.rythms in severe hypothyroidism secondary to panhypotituitarism. A case report.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1967, 22, 266-269.

27. BEAUVIEUX, BESSIERE E., FAURE J., CHABOT J. - Technique d'enregistrement des potentiels rétiniens : l'E.R.G. normal chez l'homme. Applications cliniques.
Bull. Soc. Opht. France, 1951, 11, 852-857.

28. BEAUVIEUX, BESSIERE E., FAURE J., CHABOT J. - Applications de l'E.R.G. clinique.
Revue d'O.R. Laryng., 1952, 5-6, 301.
J. Med. Bordeaux, 1952, 129, 688.

29. BENOIT O., BELUGOU J.L., SCHERRER J. - Transmission sensorielle au cours du sommeil.
Colloque Médecine Expérimentale Bordeaux, mars 1968.
J. Méd. Bordeaux, 1969, 5, 1188-1197.

30. BERARD P.V., FERERO-DERANSART J., TASSY A.F. - Signification psychophysiologique de la réponse évoquée visuelle.
Arch. Ophtal. Paris (sous presse).

31. BERATO J., COMMANDRE F., ALBATRO J. et coll. - A propos d'une observation de syndrome oculo-neuromyopathique par intoxication à la chloroquine.
Rhumatologie 1969, 4, 123-125.

32. BERGAMINI L., BERGAMASCO, MOMBELLI AM. - Variations du potentiel évoqué visuel chez l'homme provoquées par les modifications du diamètre pupillaire et de l'état d'activation cortical, avec référence particulière aux phénomènes d'attention et de distraction.
J. Physiol., Paris, 1966, 58, 671-685.

33. BERGAMASCO B. - Excitability cycle of the visual cortex in normal subjects during psychosensory rest and cardiazolic activation.
Brain Res., 1966, 2, 51-60.

34. BERLINER R.W., EARLE D.P., TAGGART J.V. - Studies on the chemotherapy of the human malarias. VI the physiological disposition, antimalarial activity and toxicity of several derivatives of 4 aminoquinoline.
J. Clin. Invest., 1948, 27, 98-107.

35. BERNSTEIN H., ZVAIFLER N., RUBIN M. and coll. - The ocular deposition of chloroquine.
Investig. Ophtalmol., 1963, 2, 384-392.

36. BERNSTEIN H.N. and GINSBERG J. - The pathology of chloroquine retinopathy.
Arch. Ophtalm., 1964, 71, 238-245.

37. BESSIERE E., LE REBELLER M.J., ROUGIER-NOUSSIN et VERIN Ph. - L'acuité visuelle en basse luminosité (acuité visuelle dynamique) en face du diagnostic et du traitement de l'amblyopie strabique.
Arch. Opht. Paris, 1967, 27, 7, 657-670.

38. BISHOP G.H., O'LEARY J.L. - Components of the electrical response of the optic cortex of the rabbit.
Amer. J. Physiol., 1936, 117, 292-308.

39. BIZZI E. - Changes in the orthodromic and antidromic response of optic tract during the eye movement of sleep.
J. Neurophysiol., 1966, 29, 861-871.

40. BOHAR A. and NAGY T. - Parallel E.R.G. and E.E.G. recordings in various ocular diseases.
In Burian H.M. and Jacobson J.H. (Eds). : Clinical Electroretinography Proc. 3 rd Int Symp. Suppl. to Vision Res., 1966. New-York, Pergamon, 1966, 299-300.

41. BOURNE J.R., CHILDERS D.G., PERRY N.W. Jr. - Topological characteristics of the visual evoked response in man.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1971, 30, 5, 423-436.

42. BREGEAT P. - Oeil et collagénose.
Clin. Opht., 1970, 3, 13-29.

43. BROUGHTON R., MEIER-EWERT K.H., EBE M. - Evoked potentiels (visual, somatosensory, electroretinographic, oculomotor and muscular) of subjects with generalized epilepsy plus a photomyoclonic response and normal control.
In "The Physiopathogenesis of the epilepsies". Gastaut et coll. Eds., 1 vol., 1969, C. Thomas Springfield.

44. BROWN K.T. - The E.R.G. : its components and their origines.
Vision Res., 1968, 8, 633-677.

45. BROWN K.T., WIESEL T.N. - Localization of origines of E.R.G. Components by intraretinal recording in the intact cat eye.
J. Physiol. (London), 1961, 158, 257-280.

46. BROWN J.C.N., SHAGASS C. and SCHWARTZ M. - Cerebral evoked potentiel changes associated with the Ditran delirium and its reversal in man.
In Wortis J. Ed. : Recent advances in Biological Psychiatry Plenum, 1965, vol. 7, 223-234.

47. BROWN T.S. and MARCO L.A. - Effects of stimulation of the superior colliculus and lateral thalamus on visual evoked response.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1967, 22, 150-158.

48. BURKHARDT D.A. and RIGGS L.A. - Modification of the human visual evoked potentiel by monochromatic backgrounds.
Vision Res., 1967, 7, 453-459.

49. BUSER P., BIGNALL K.E. - Non primary sensory projections on the cat neocortex.
Int. Rev. Neurobiol., 1967, 10, 111-165.

50. CHABANON A. - Surveillance ophtalmologique des malades traités par Antipaludéens de synthèse (A.P.S.)
Thèse Médecine, Clermont-Ferrand, 1972, 88 p.

51. CHABOT J. - Contribution à l'étude physiologique et clinique des potentiels bioélectriques rétiniens.
Thèse Bordeaux, 1952.

52. CHAPMAN R.S. et EWEN S.W.B. - Chloroquine - induced myopathy.
Brit. J. Dermatol., 1969, 81, 217-219.

53. CHI. - The effect of reticular stimulation on evoked response in the visual system of the cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1968, 24, 343.

54. CIGANEK L. - Potentiels corticaux chez l'homme évoqués par les stimuli photiques.
Rev. Neurol., 1958, 99, 194-196.

55. CIGANEK L. - The effect of Largactil on the E.E.G. response evoked potential to light stimulus in man.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1959, 11, 65-71.

56. CIGANEK L. - A comparative study of visual, auditory and somatosensory E.E.G. response in man.
Exp. Brain Res., 1967, 4, 118-125.

57. CIGANEK L. - The effects of attention and distraction on the visual evoked potential in man : a preliminary report.
In Op. Cit., 1967, n° 59, 70-73.

58. COBB W.A., MORTON H.B. - Recherche des relations entre certaines ondes rapides du rétinogramme humain et des réponses occipitales à des éclairs brillants.
Soc. Electroencéph., Paris, 2-3 mai 1961.
Rev. Neurol., 1961, 105, 3, 191-195.

59. COBB W.A. and MORICUTTI C. Eds. - The evoked potentials.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. suppl. 26, Amsterdam Elesevier, 1967, 218 p.

60. CONSTANTIN B., CHARMOT G. - Intoxications volontaires par la chloroquine (à propos de 20 observations).
Thérapie 1966, 21, 387.

61. COPENHAVER R.M., PERRY N.W. - Factors effecting visually evoked cortical potentials such as impaired vision of varying etiology.
Invest. Ophtal., 1964, 3, 665-675.

62. CONNEL Mc D.G. - Some experimental observations of chloroquine retinopathy.
Invest. Ophtal., 1964, 3, 4, 465.

63. CORCELLE L., MABON A., ROZIER J., VINCENT J.D., BENSCH Cl., FAURE J.M.A. - Potentiels évoqués rétiniens et corticaux chez l'enfant amblyope strabique.
Arch. Opht., 1969, 29, 3, 187-192.

64. CORDEAU J.P., WALSH J. et MAHJT H. - Variations dans la transmission des messages sensoriels en fonction des différents états d'éveil et de sommeil. In : Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. C.N.R.S. Paris, 1965, 477-507.

65. CORLETTO J., GENTILOMO A., ROSADINI G., ROSSI G.F., ZATTONI J. - Corrélations entre niveau de conscience E.E.G. et potentiels évoqués chez l'homme. Rev. Neurol., 1966, 115, 1, 5-14.

66. CORLETTO J., GENTILOMO A., ROSADINI G., ROSSI G.F. and ZATTONI J. - Rapporti pro potenziale evocato visivo, attivita elettroencefalografica spontanea e profondita dell'anestesia barbiturica nell'uomo. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1966, 42, 502-504.

67. CORSSEN G. and DOMINO E.F. - Visually evoked responses in man : a method for measuring cerebral effects of preanesthesic medication. Anesthesiology, 1964, 25, 330-341.

68. CRAPPER D.R. and NOELL W.K. - Retinal excitation and inhibition from direct electrical stimulation. J. Neurophysiol., 1963, 26, 924-947.

69. CREUTZFELDT O.D. et KUHNT V. - The visual evoked potentials physiological developmental and clinical aspects. In Cobb and Morocutti, Op. Cit., 1967, n° 59, 29-41.

70. DAGNINO D., FAVALE E., LOEB C. and MANFREDI M. - Sensory transmission in the geniculate striate system of the cat during natural sleep and arousal. J. Neurophysiol., 1965, 28, 443-456.

71. DALE A.J.D., PARKHILL E.M., LAYTON D.D. - Studies on chloroquine retinopathy in rabbits. J.A.M.A., 1965, 193 , 241-243.

72. DANIS P. - Cit. in JAYLE, BOYER, SARACCO.
Op. Cit. 1965, T1, p. 149.

73. DAVID-CHAUSSE J., BESSIERE E., VERIN Ph. et coll. - Résultats de la surveillance ophtalmologique chez 54 malades soumis à la prise moyenne prolongée d'antimalariques.
J. Méd. Bordeaux, 1967, 2, 237-252.

74. DAVIS H. - Enhancement of evoked cortical potentials in humans related to a ask requiring a decision.
Science, 1964, 145, 182-183.

75. DELBEC M. - Intoxication aigue par la chloroquine (à propos de 4 observations).
Thèse, Paris 1962, n° 1350, 95 p.

76. DESCAMPS F. - L'électrorétinogramme au rouge en adaptation mesopique pour le diagnostic précoce des affections maculaires.
Thèse Méd., Bordeaux 1967.

77. DESSAGNE B. - Les intoxications aigues par la Nivaquine. L'épuration extra-rénale est-elle justifiée ?
Thèse Méd., Bordeaux 1971, n° 191.

78. DOCAMPO G., SUAREZ-MUNEZ J.M.S. and SIERRA G. - Reticular influences on visual areas of the rabbit.
Brain Res., 1967, 4, 117-119.

79. DOMINO E.F., CORSSEN G. and SWEET R.B. - Effects of general anesthetics on visually evoked response in man.
Anesth. Analg. (Cleveland), 1963, 42, 735-747.

80. DOTY R.W. and KIMURA D.S. - Oscillatory potentials in the visual system of cats and monkey.
J. Physiol., London 1963, 168, 205-218.

81. DUMONT S. et DELL P. - Facilitation réticulaire des mécanismes visuels corticaux.
Electroencéph. Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 769-796.

82. DUSTMAN R.E. and BECK E.C. - Phase of alpha brain waves, reaction time and visually evoked potentials.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1965, 18, 433-440.

83. DUSTMAN R.E. and BECK E.C. - Visually evoked potentials amplitude changes with age.
Science, 1966, 151, 1013-1014.

84. EASON R.G., ODEN D., WHITE G.T. - Visually evoked cortical potentials and reaction time in relation to site of retinal stimulation.
Electroencéph. Clin. Neurophysiol., 1967, 22, 313-324.

85. EBE M., MEIER K.H. and BROUGHTON R. - Effects of intravenous diazepam (valium) upon evoked potentials of photosensitive epileptic and normal subjects.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1969, 27, 429-435.

86. EBE M., MIKAMI T., ITO H., AKI M. and MIYAZAKI M. - Photically evoked potentials (PEPs) in brain disorders.
Tohoku J. Exp. Med., 1963, 80, 323-328.

87. FAURE J., CHABOT J., DUTERTRE F. - Technique d'enregistrement des potentiels rétiniens. L'E.R.G. normal chez l'homme. Les variations physiologiques.
Soc. d'Oto-Neuro-Ophtalmologie du Sud-Ouest, Bordeaux 20 octobre 1951.

88. FAURE J., CHABOT J., DUTERTRE F. - E.R.G. et E.E.G. concomitants. Mesure du temps rétinocortical.
Soc. d'Oto-Neuro-Ophtalmologie, du Sud-Ouest, Bordeaux, séance du 20 octobre 1951.

89. FAURE J., CHABOT J., DUTERTRE F. - De l'étude des potentiels rétiniens ; perspectives physiologiques. Applications cliniques.
Rev. Neurologique, 1952, 86, n° 2, 103-113.

90. FAURE J. - Analyse critique de l'exploration neurophysiologique de l'animal libre et éveillé pour servir aux études endocrino-métaboliques.
Revue Neurol., 1958, 99, 170-171.

91. FAURE J.M.A., ROZIER J., BENSCH Cl., VINCENT J.D., CORCELLE L. et PORTMANN M. - Potentiels associatifs évoqués par des stimulations combinées auditives et visuelles chez l'enfant amblyope fonctionnel strabique et chez l'enfant dyslexique.
Revue Neurol., 1968, 118, 6, 503-512.

92. FAURE J.M.A. et BENSCH Cl. - Action hypnogène de benzodiazepine R 045360.
Journal Méd. Bordeaux, 1969, 10,2112-2123.

93. FAURE J.M.A., ROZIER J., BENSCH Cl., VINCENT J.D. - Réponses évoquées rétino-corticales dans l'amblyopie fonctionnelle strabique, dans la dyslexie et dans les névrites optiques.
Rev. des C.H.U., 1969, n° 9, 36-43.

94. FERNANDEZ-GUARDIOLA A., BIBENSCHUTZ. - Respuestas provocadas en la via visual su relacion con el diametra pupilar, la intensidad del estimulo y la activation reticular.
Acta Physiol. Latino-amer., 1961, 11, 157.

95. FERNANDEZ-GUARDIOLA A., HARMONY K., ROLDAN E. - Modulation of visual input by pupillary mechanisms.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1964, 16, 259-268.

96. FERRISS G.S., DAVIS G.D., DORSEN M.M., HACKETT E.R. - Changes in latency and form of the photically induced average evoked response in human infants.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1967, 22, 305-312.

97. FISHER N.F., JAMPOLSKY A., SCOTT A.B., MORRIS A., LEHMANN D., ALDEN J. - Traumatic bitemporal hemianopsia, III, Nasal versus temporal retinal function.
Amer. J. Ophtal., 1968, 65, 578-581.

98. FISHMAN R.S. - The visual evoked cortical response night blindness.
Amer. J. Ophtal., 1966, 4, 1166-1170.

99. FISHMAN R.S., COPENHAVER R.M. - Macular disease and amblyopia the visual evoked response.
Arch. Ophtal., 1967, 77, 718-725.

100. FOGARTY T.P., REUBEN R.N. - Light - evoked cortical and retinal responses in premature infants.
Arch. Ophtal. Chicago, 1969, 81, 4, 454-459.

101. FONTANGES X., GEISSMANN P., VINCENT J.D., FAURE J.M.A.- Etude des réponses évoquées visuelles pendant la relaxation par training autogène.
Rev. Neurol., 1968, 118, 6, 512-513.

102. FORSYTHE R.L. et coll. - Evoked potential studies in experimental epilepsy ; A comparison of sensory triggered responses in primary and mirror epileptic foci.
Neurol., 1969, 19, 315.

103. FOURMENT A., CRAMER M.H. - Réponses électrocorticales visuelles du lapin soumis durant son développement à une surstimulation lumineuse.
Rev. Neurol., 1964, 105, 3, 196-197.

104. FOX S. and O'BRIEN J. - Duplication of evoked potentials wave form by curve of probability of firing of a single cell.
Science, 1965, 147, 888-890.

105. FRANCOIS J., MAUGDAL M.C. - Experimental chloroquine retinopathy.
Ophtalmologica (Basel), 1964, 148, 6, 442-452.

106. FRANCOIS J., BECKER L. - Les manifestations oculaires de l'intoxication chloroquinique (addendum à l'article Ann. Oculistique 1965, 198, 513-544).
Ann. Oculist., 1965, 198, 12, 1224.

107. FRANCOIS J. and DE ROUCK A. - Combined electroretinoencephalography in macular disease.
In Burian, H.M. and Jacobson J.H. (Eds), Clinical electroretinography, Proc. 3 rd Int Symp. (Suppl. to Vision Res., 1966). New-York, Pergamon, 1966, 289-297.

108. FRANCOIS J. - L'électro-oculo-rétino-encéphalographie en neuro-ophtalmologie.
Rev. Oto-Neuro-Ophtal., 1968, 40, 8, 423-441.

109. FRANK H., MOYER - Development, structure and function of the retinal pigmented épithelium.
The retina U.C.L.A., Forum in Medical Sciences, 1969, 8, 1-26.

110. FUSTER J.M., DOCTER R.F. - Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits with chronically implanted electrodes.
J. Neurophysiol., 1962, 25, 324-336.

111. FUSTER J.M., CREUTZFELDT O.D., STASCHILL M. - Intracellular recording of neuronal activity in the visual system.
Z. Vergl. Physiol., 1965, 49, 605-622.

112. GALIFRET Y. - Le système visuel du pigeon. Anatomie et physiologie.
Corrélations psychophysiologiques, Thèse, Paris, 1966.

113. GASTAUT H., FRANCK G., KROLIKOWSKA W., NAQUET R. et ROGER J. - Phénomènes de déafférentiation sensorielle spécifique et d'hypersynchronisation non spécifique décelés par l'enregistrement transcrânien des potentiels évoqués visuels chez des sujets présentant des crises épileptiques visuelles dans leur champ hémianopsique ou bilatéral (cécité corticale).
Rev. Neurol., 1963, 109, 249.

114. GASTAUT H., BOSTEM F., WALTREGNY A., POIRE R., REGIS H.- Les activités électriques spontanées et évoquées chez l'homme.
Colloque Marseille, 1964. Monographie de Physiologie Causale. Gauthier Villars, Paris 1967.

115. GASTAUT H., ORFANOS A., POIRE R., REGIS H., SAIER J., TASSINARI A. - Effets de l'adaptation à l'obscurité sur les potentiels évoqués visuels de l'homme.
Rev. Neurol., 1966, 36, 63-72.

116. GERIN P., RAVAULT M.P., DAVID C., MUNIER F., PARMELAND D. - Potentiels évoqués moyens occipitaux et lésions du nerf optique.
(Soc. Biol., Lyon 27 juin 1966) C.R. Soc. Biol., Paris, 1966, 160, 7, 1445-1452.

117. GERIN P., ARTRUF, FISCHER C., REVOL M., COURJON J. et MUNIER F. - Réflexions sur la valeur diagnostique des potentiels évoqués moyens dans les comas profonds.
Rev. Neurol., 1969, 121, 3, 333-337.

118. GERVAIS Cl. - Contribution à l'étude des temps de culmination des potentiels évoqués visuels.
Thèse Med., Bordeaux, 1970, n° 270.

119. GLEISER C.A., DUKES T.W., LAWWIL T. et coll. - Ocular changes in Swine associated with chloroquine toxicity.
Amer. J. Ophtal., 1969, 67, 3, 399-405.

120. GRAZIANI L.J., WEITZMAN E.D., PINEDA G. - Visual evoked responses during neonatal respiratory disorders in low birth weight infants.
Pediatric Research., 1972, 6, 4, 203-211.

121. GRUPPER Ch., BREGEAT P., JUGE P. - Un cas de rétinopathie nivaquino-tabagique chez une malade atteinte de lupus érythémateux subaigu.
Bull. Sté. Fse. de Derm. et Syphi. 1960, 67, 234-238 (Sté Fse. de Derm. et Syphil., 10. 3. 1960).

122. GUILBAUD G. - Evolution au cours du sommeil naturel des réponses somatiques évoquées aux différents niveaux corticaux et sous-corticaux chez le chat. Thèse Sciences, Paris, 1968.

123. HACHE J.C., TURUT P., DUFOUR D. - Etude des lésions maculaires par antipaludéens de synthèse. Lille Méd., 1971, 16, 1, 217.

124. HALLIDAY A.M. - The incidence of large cerebral evoked responses in myoclonic epilepsy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1965, 19, 103.

125. HAYE C. - Manifestations rétiniennes des intoxications. E.M.C., Opht., 21241 (5 - 1971).

126. GEATH H., FIDDICK R. - Inhibitory effect of "diamox" and chloroquine on the NADH monodehydro-ascorbic acid-transhydrogenase activity of retinal and ciliary microsomes. Nature, 1964, 202, 1128-1129.

127. HENKIND P. - Iatrogenic ocular complications. Ann. Phys. Med., 1964, 7, 258-262.

128. HISHIKAWA Y., YAMAMOTO J., FURUYA E., YAMADA Y., MIYAZAKI K., KANEKO Z. - Photosensitive epilepsy : relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation. E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1967, 23, 320-334.

129. HOBBS H.E. - Retinopathy following chloroquine therapy. Lancet, 1959, 71, 01, 478-480.

130. HODGKINSON B.J., KOLB H. - A preliminary study of the effect of chloroquine on the rat retina. Arch. Ophtal. Chicago, 1970, 84, 4, 509-515.

131. HOLOWACH J., THURSTON D.L., O'LEARY J.C. - PM epilepsy. Pediatrics, 1962, 30, 893-901.

132. HOMMER H. - Quinine induced retinopathy and experimental chloroquine retinopathy.
Klin. Monatsbl. Augenheilk., 1968, 152, 785-805.

133. HORSTEN G.M., WINKELMAN J. - Effect of temporary occlusion of the aorta on the E.R.G.
Arch. Ophtal., 1957, 57, 557-565.

134. HRBEK and MARES P. - Cortical evoked responses to visual stimulation in full term and premature newborns.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1969, 16, 575-581.

135. HULL E.M. - Corticofugal influence in the macaqua lateral geniculate nucleus.
Vision Res., 1968, 8, 10, 1285-1298.

136. HUNTER J. and INGVAR D.H. - Pathways mediating metrazol induced irradiation of visual impulses.
Electroenceph., Clin. Neurophysiol., 1955, 7, 39-60.

137. IMBERT M. - Aspects récents de la physiologie des voies visuelles primaires chez les vertébrés.
J. Physiol., Paris, 1970, 62, 3-59.

138. JACOBSON J.H., HIROSE T. and SUZUKI T.A. - Simultaneous E.R.G. and V.E.R. in lesions of the optic pathway.
Invest. Ophtal., 1968, 6, 279-292.

139. JAMBON M., BRUNEL D. et PHILIPPOT M. - Accidents oto-neuro-ophtalmologiques des antipaludéens de synthèse.
Montpellier Méd., 1962, 62, 108.

140. JAYLE G.E., BOYER R.L., SARACCO J.B. - L'électrorétinographie. Bases physiologiques et données cliniques.
2 vol. Masson et Cie, Paris, 1965, 1259 pp.

141. JAYLE G.E., BERARD P.V., TASSY A.F., FERRERO-DERANSANRT J. - Potentiels évoqués visuels occipitaux chez le sujet normal et en pathologie ophtalmologique.
Rev. Otoneuro-ophtal., 1971, 43, 2, 3.

142. JOULIA, BESSIERE, MALEVILLE and coll. - Dégénérescence maculaire bilatérale au cours d'un traitement par la Nivaquine pour lupus érythémateux chronique.
Bull. Soc. Fse. Dermatol. and Syphil., 1960, 67, 971.

143. KAPHAN et CORRIOL. - Terminologie du potentiel évoqué moyen.
In Gastaut et coll. Colloque de Marseille, 1964, op cit. n° 114, 104-107.

144. KARLIN L. - Cognition, préparation and sensory evoked potentiels.
Psychol. Bull., 1970, 73, 122-136.

145. KINAN - Visual accoustic afferent interactions in the C.G.L. of rabbits.
Nerossien-translation, 1968, 6, 644.

146. KOLB H. - Electro-oculogram finding in patients treated with antimalarial drugs.
Brit. J. Ophtal., 1965, 49, 11, 573-590.

147. KOOI K.A., BAGHCHI B.K. - Visual evoked response in man : normative data. In"sensory evoked responses in man".
Edited by R. Katzman, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 112, 254-269.

148. KOOI K.A., GUVENER A.M. and BAGCHI B.K. - Visual evoked responses in lesions of the higher optic pathways.
Neurology (Minneap), 1965, 15, 841-854.

149. KOOI K.A. and SHARBROUGH F.W. - Electrophysiological findings in cortical blindness. Report of a case. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1966, 20, 260-263.

150. KOPELL B.J., ZARCONE V., LAPENA A., DEMENT W.C. - Changes in selective attention as measured by the visual averaged evoked potential following R.E.M. deprivation in man. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1972, 3, 321-325.

151. KURTZ S.M., KAUMP D.H., SCHARDEIN J. et coll. - The effect of long term administration of amopyraquine, a 4 aminoquinoline compound, on the retina of pigmented and non pigmented laboratory animals. Invest. Ophtal., 1967, 6, 4, 420-425.

152. LAWILL T., APPLETON B., ALSTATT L. - Chloroquine accumulation in human eyes. Amer. J. Ophtal., 1968, 65, 530-532.

153. LEE C.C., CASTLES T.R., LANDES A.M. et al. - Chloroquine concentrations in the eye of dogs given chloroquine, primaquine or p. p'-sulfonyl-bisformanilide alone or in combination. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 18, 417-425.

154. LEHMANN D., FENDER D.M. - Source location of averaged visually evoked E.E.G. potentials in a patient with bitemporal hemianopsia. Fed. Proc., 1968, 388 (abstract).

155. LELORD G., FOURMENT A., CALVET S. et SCHERRER J. - Le conditionnement de la réponse évoquée électrocorticale chez l'homme. C.R. Soc. Biol. Paris, 1958, 152, 1097-1100.

156. LELORD G., LAFFONTE., ANGLADE P., WINGERTER J. - Etude comparée du conditionnement des activités évoquées par couplage du son et de la lumière chez des enfants normaux et psychotiques. Congr. Int. de Psychiatrie, Mexico, décembre 1971.

157. LESEVRE N., REMOND A. - Etude du champ visuel par les potentiels évoqués moyens.
Rev. Neurol., 1968, 118, 419-430.

158. LILLE F., BORLONE M., LERIQUE A., SCHERRER J., THIEFFRY S. - Evaluation de la profondeur du coma chez l'enfant par la technique des potentiels évoqués.
Rev. Neurol., 1967, 117, 216-217.

159. LILLE F., POTTIER M., SCHERRER J. - Influence chez l'homme des niveaux d'activité mentale sur les potentiels évoqués.
(Soc. Electroencephal. Neurophysiol., Clin. Langue Franç., 4 octobre 1968). Rev. Neurol., 1968, 118, 6, 476-480.

160. LORENS S.A., BROWN T.S. - Influence of stimulation of the septal area on visual evoked potentials.
Exp. Neurol., 1967, 17, 86-90. Analyse in Ophtal., Lit., Lond. 1967, 21, 1-29.

161. LYLE D.J., SCHMIDT I.G. - The selective effects of drugs upon nuclei of the oculogyric system.
Amer. J. Opht., 1962, 54, n° 4, 706-716.

162. MAFFEI L., POPPELL R.E. - A neural component in dark adaptation.
Arch. Ital. Biol., 1967, 105, 201-208.

163. MAGENDIE P. - A propos des accidents oculaires des antimalariques de synthèse. Résultats de la surveillance ophtalmologique de 40 malades en vue d'un dépistage précoce.
Thèse Med., Bordeaux 1965, n° 221.

164. MEIER-RUGE W. - Die Morphologie der experimentallen chlorochinretinopathie der kaninchens.
Ophtalmologica, Basel, 1965, 150, 2, 127-137.

165. MEIER-RUGE W. - Drug induced retinopathy.
In FRANCOIS J. Occupational and medicative hazards in Ophtalmology. Congr. Europ. Soc. Ophtal. Amsterdam, 1968, S. Karger Edit. Basel, 1969, 561-573.

166. MELLERIO F. - L'électroencéphalographie dans les intoxications aigues.
1 vol. 1964, Masson Paris.

167. MEULDERS M. - Contrôles de la transmission nerveuse dans les voies visuelles.
Actual. Neurophysiolog., Paris Masson et Cie, 1965, 139-166.

168. MEULDERS M. et COLLE J. - Influence du cortex visuel sur l'activité évoquée dans les voies optiques sous-corticales.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1966, 20, 475-484.

169. MEULDERS M. - Intégration centrale des afférences visuelles.
Rapport 38 réunion Ass. Physiol., 20-24 juillet 1970, J. Physiol. Paris, 1970, 62, 61-109.

170. MILETTO G., MAZAUD R. - Destinée dans l'organisme de la chloroquine.
E.M.C. Feuillet 25064 A 10, 19.

171. MIMURA K., SATO K., KITASIMA H., OCHI N. and ISHINO T.- Photically evoked potentials in the visual cortex of rabbit in relation of various electroencéphalographic stages.
Brains Res., 1967, 5, 306.

172. MONCKTON COPEMAN P.W., COWELL T.K. and DALLAS N.L. - Screeting test for chloroquine retinopathy.
Lancet 1964, 1, 1369-1370.

173. MONNIER M. et DIETERLE P. - Le temps retinocortical chez l'homme. Applications en pathologie des voies optiques.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 1954, 10, 113-123.

174. MONNIER M. et GANGLOFF H. - Rabbit brain research vol 1 : atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit.
Amsterdam Elesevier, 1961.

175. MONNIER M., ROZIER J., FAURE J., BENSCH Cl. - Activités évoquées rétiniennes et corticales chez le lapin. (Variations selon la stimulation chromatique et la période de l'année).
J. Physiol., Paris, 1968, 60, suppl. 1, 278-279.

176. MONNIER M. et ROZIER J. - Réponses rétiniennes et potentiels corticaux évoqués par stimulation chromatique chez l'homme.
J. Physiol., 59, 1 bis, 1967, 269.

177. MONNIER M., SAUER R. - L'histamine facteur d'éveil. (Validité des potentiels évoqués en psychopharmacologie).
Rev. Neurol., 1969, 120, 6, 420-422.

178. MONNIER M., FAURE J.M.A., ROZIER J. et BENSCH Cl. - Variations des activités évoquées d'origine rétinienne selon la stimulation chromatique et la période de l'année chez le lapin.
Journ. of Neuro-Visc. Relations, 1971, suppl. X , 204-219.

179. MOROCUTTI C. and SOMMER-SMITH J.A. - Etude des potentiels évoqués visuels dans les épilepsies.
Rev. Neurol., 1966, 115, 93-98.

180. MOURET J., JEANNEROD M., JOUVET M. - Activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat.
J. Physiol., Paris, 1963, 55, 305-306.

181. NAQUET R., REGIS M., FISCHER-WILLIAMS and FERNANDEZ-GUARDIOLA A. - Variations in the responses evoked by light along the specific pathways.
Brain, 1960, 83, 52-56.

182. NASU K. - Studies on drug induced retinal degeneration. Part I : early stages of experimental chloroquine-retinopathy.
(En Japonais). Acta Soc. Ophtal., 1969, 73, 9, 1663-1673.

183. NAUTA W.J.H., WHITLOCK D.G. - An anatomical analysis of the non specific thalamic projection system. In Brain mechanisms and consciousness (E.D. Adrian et al. Eds)., Blackwell Oxford, 1954, 81-104.

184. NISHITANI H. and KOOI K.A. - Cerebral evoked responses in hypothyroïdism.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1968, 24, 554-460.

185. NOELL W.K. and CHIN H.I. - Failure of the visual pathway during anoxia.
Amer. J. Physiol., 1950, 161, 573-590.

186. NOELL W.K. - Site of asphyxial block in the mammalian retina.
Suppl. Physiol., 1951, 3, 489-500.

187. NOELL W.K. - Differentiation, metabolic organization and viability of the visual cell.
A.M.A. Arch. Opht., 1958, 60, n° 4, part II, 702.

188. NYLANDER U. - Les lésions oculaires dans le traitement à la chloroquine.
Ann. Oculistique 1969, 202, 1087-1088.

189. PALESTINI M., DAVIDOVITCH A. et HERNANDEZ-PEON R. - Functional signifiance of centrifugal influences upon the retina.
Acta Neurol. lat. amer., 1959, 5, 113-131.

190. PATY J., BENSCH Cl., VINCENT J.D., FAURE J.M.A. - L'électroretinoencephalographie : intérêt clinique et indications de l'exploration dynamique de la voie visuelle en neurologie.
Soc. Neurol. et Psych., Bordeaux et S.O., 9 - 1, 1972, Bordeaux Med., 1972, 6, 708.

191. PERDRIEL G. - Electrophysiologie clinique de la rétine et du cortex visuel.
Arch. Ophtal. Paris, 1971, 31, 3, 287-304.

192. PERDRIEL G., CHEVALERAUD J. - Electrooculographie : utilisation et développements possibles.
Trace 1971, 5, n° 9, 374-379.

193. PERRY M.W., CHILDERS D.G. - The human visual evoked response method and theory.
Charles C. Thomas. 1 vol. Springfield 1969, 646 bibliographies.

194. PERRY N.W., CHILDERS D.G., DAWSON W.W. and STEWART H.L.- Dark adapted visual evoked response.
A.P.A. Proceeding 76 th Annual Convention, 1968, 315-316.

195. PERRY N.W. and CHILDERS D.G. - Cortical potentials in normal and amblyopic binocular vision. In Advances in Electrophysiology and Pathology of the Visual System.
6 th. ISCERG Symposium, Leipzig, Thieme, 1968, 151-161.

196. PLANE C. - Potentiels évoqués visuels chez le sujet normal et dans les atteintes du nerf optique.
Thèse Med., Clermont-Ferrand, 1969.

197. PLANE C., SOLE P., JANNY P., MONTREUIL B., ROUHER F. - Section du nerf optique par traumatisme orbitaire. Intérêt de l'exploration physiologique.
Rev. Oto-Neuro-Ophtal., 1969, 41, 2, 73-83.

198. POIRE R., TASSINARI C.A. and GASTAUT H. - Effets du diazepam (valium) sur les réponses évoquées chez l'homme par stimulation lumineuse : ondes lambda, réponses photiques (tracé conventionnel et potentiel évoqué visuel moyen).
Rev. Neurol., 1967, 117, 111-124.

199. POTTS A. - Uveal pigment and phenothazine compounds. Tv. Am. Opht. Soc., 1962, 60, 517.

200. POTTS A.M., NAGAYA T. - Studies on the visual evoked responses (VER). The effect of central influences. (Ass. Res. Ophtal., midwestern Sect. Chicago, april 1-2 1966). Invest. Ophtal., 1966, 5, 3, 322.

201. PREDINE N. - Intoxication par quinine, quinidine chloroquine.
Conc. Med., 1969, 91, 23, 4939-4942.

202. PROUTY R.W., KURODA. - Spectrophotometric determination and distribution of chloroquine in human tissues.
J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 477.

203. RAMPON S., ROUHER F., ALFIERI R., SOLE P., BUSSIERE J., SAUVEZIE B. - Surveillance ophtalmologique des malades traités par antipaludéens de synthèse : mise en évidence électrorétinographique de l'imprégnation rétinienne toxique.
Rev. Rhum., 1970, 3, 233-235.

204. RAMSEY M.S., BLOODWORTH J.M.B., ENGERMAN R.L. - Chloroquine retinopathy in the rabbit.
Canad. J. Ophtal., 1970, 5, 3, 273.

205. RANDRIAMAHATRARA R. - Accidents convulsifs provoqués par l'injection de Nivaquine.
Thèse Paris, 1965, n° 970, 37 p.

206. RAVAULT M.P., GERIN P., DAVID C. et MUNIER F. - Valeur fonctionnelle du nerf optique et potentiels évoqués moyens occipitaux.
Arch. Ophtal., Paris 1966, 26, 641-660.

207. RAVAULT M.P., GERIN P., DAVID C. - Interprétation des réponses évoquées visuelles dans les atteintes du nerf optique.
Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal., 1968, 81, 592-602.

208. REINERT H. and RUTTY D.A. - Mechanims of chloroquine and phenothiazine retinopathies.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1969, 14, 635-636.

209. REMOND A., LESEVRE N. - Distribution topographique et potentiels évoqués visuels occipitaux chez l'homme normal.
Rev. Neurol., 1965, 112, 317-330.

210. REMOND A., LESEVRE N. - Variations in average visual evoked potential as a function of the alpha rythm phase ("autostimulation").
In Cobb. W. and Morocutti Eds., op. cit. n° 59, 42-52.

211. RENIER J.Cl. - A propos du procès verbal : une observation de neuromyopathie due à l'hydroxychloroquine.
Rev. Rhumatisme et Mal. Ostéo-Articul., 1965, 11, 681-682.

212. REYNOLDS E.H. - Effets psychiques des anticonvulsivants et métabolisme de l'acide folique.
Brain, juin 1968, 91, part 2, 197-214.

213. RICHEY E.T., KOOI K.A., TOURTELLOTTE W.W. - Visually evoked responses in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, juin 1971, 34, 3, 275-280.

214. RIEGER H., LESEVRE N., REMOND A. et LAIRY G.L. - Les potentiels évoqués visuels chez des enfants voyants et mal voyants.
Rev. Neurol., 1969, 120, 6, 465.

215. RIGGS L.A. - Electrophysiology of vision.
In C.H. GRAHAM Ed. Vision and visual perception.
Wiley, New York, 1965, 81-93.

216. ROUHER F., PLANE C., SOLE P. - Intérêt des potentiels évoqués visuels dans les affections du nerf optique.
Arch. Ophtal. Paris, 1969, 29, 6-7, 555-564.

217. ROSNER I. and LEGROS J. - Etude expérimentale des effets oculaires de deux 7 - chloro-4-amino-quinoléines chez le chien.
Arch. Opht., 1970, 30, 865-882.

218. RUBIN M., MANSOUR A.M., ZVAIFLER N.J., BERNSTEINS H.- Binding of chloroquine to melanine granules.
Invest. Ophtal., 1965, 4, 2, 236.

219. RUCHKIN D.S., JOHN E.R. - Evoked potential correlates of generalization.
Science, 1966, 153, 209-211.

220. RYNEARSON R.R., WILSON M.R. and BICKKORD R.G. - Psilocybin induced changes in psychologic function, electroencephalogram and light evoked potentials in human subjects.
Mayo Clin. Proc., 1968, 43, 191-204.

221. SALEY A.M. - Contribution à l'étude du potentiel évoqué visuel moyen chez l'enfant dyslexique et l'enfant amblyope fonctionnel strabique.
Thèse Med., Bordeaux 1968, n° 93.

222. SATALINE L.E., FARMER H. - Impaired vision after prolonged chloroquine treatment.
New England J. Med., 1962, 266, 346. Février 1962.
Analysis, Med. et Hyg. Genève, 23 Mai 1962, 430-431.

223. SCHEIBEL M.E. et SCHEIBEL A.B. - Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core.
In : Reticular Formation of the brain (H.H. Jasper Edit.), Little, Brown, and co. Boston, 1958, 31-35.

224. SCHNEIDER J. - Le potentiel évoqué visuel du sujet normal. Aspects morphologiques, topographiques et neurophysiologiques.
Rev. Oto-Neuro-Ophtal., 1969, 41, 1, 32-39.

225. SEDAN J. - Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse.
Ann. d'Oculistique, 1965, 198, 212-262.

226. SHAGASS C., SCHWARTZ M. - Evoked cortical potentials and sensation in man.
J. Neuropsychiat., 1961, 2, 262-270.

227. SHAGASS CH., SCHWARTZ M., BROWN J.C.N. and STRAUMANIS J. - Cerebral evoked potential correlated of delirium and other psychopathological states.
Rep. on US P.H.S., Grant M.H. 02635, 1965, cité in op. cit. n° 193.

228. SHAGASS C., HASETH K., CALLAWAY E. and JONES R. - E.E.G. evoked reponse relationships and perceptual performance.
Life Sci., 1968, 7, 1083-1091.

229. SHERWIN I. - Differential action of diazepam on evoked cerebral responses.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1971, 30, 445-452.

230. SHIPLEY T. - Dark adaptation and summed visual potentials.
In Burian H.M. and Jacobson J.H. Eds., Clinical Electroretinography Proc. 3 rd Int Symp., (Suppl. to Vision Res., 1966). New-York, Pergamon, 1966, 263-273.

231. SOULAIRAC A., CAHN J., GOTTESMANN C., ALANO J. - Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system.
In : Sleep mechanisms. Progr. in Brain Research. 1965, 18, 194-220. AKERT, BALLY et SHADE (Eds), Elsevier, Amsterdam.

232. STRAUMANIS J.J., SHAGASS C., SCHWARTZ M. - Visually evoked cerebral response changes associated with chronic brain syndromes and aging.
J. Geront, 1965, 20, 498-506.

233. STEINER F.A., HUMMEL P. - Modification de l'activité spontanée et évoquée de certains neurones hippocampiques et géniculés latéraux par le Nitrazepam et le Phénobarbital.

234. STERIADE M. and DEMETRESCU M. - Stimulation of peripheral sensory input by electrical pulse trains applied to specific afferent pathways.
Exptl. Neurol., 1967, 19, 265-277.

235. STERIADE M. and IONESCU D. - Specific potentiation of photically evoked activity in the visual cortex.
Exp. Brain Res., 1967, 4, 256-274.

236. STERIADE M. - Physiologie des voies et des centres visuels.
1 vol. Masson Paris, 1969.

237. TASSY A.F. - Utilisation de la méthode de sommation en électrophysiologie et électrodiagnostic ophtalmologique.
Thèse Marseille, 1966.

238. TECCE J.F. - Attention and evoked potentials in man.
In Mostofsky D.I. Ed : Attention, contemporary theory and analysis. New-York Appleton, 1969.

239. TEPAS D.I., ARMINGTON J.G., KROPFL W.J. - Evoked potentials in the human visual system.
In Bernard E.E. and Kare M.R. Eds., Biological Prototypes and Synthetic systems, New-York Plenum, 1962, vol 1, 13-21.

240. THOMPSON J.M., WOOLSEY C.N. and TALBOT S.A. - Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit.
J. Neurophysiol., 1950, 13, 277-288.

241. UENOYAMA K., Mc DONALD J.S., DRANCE S.M. - The effect of artificially elevated intraocular pressure on the electroretinogram and visually evoked cortical potential of the rabbit.
Canad. J. Ophtal., 1969, 4, 1, 72-79.

242. VAN BALEN A. Th. M., HENKES H.E. - Attention and amblyopia.
Brit. J. Ophtal., 1962, 46, 12-20.

243. VAN BALEN A. Th. M., DENIER VAN DERGON J.J. and HELLENDOORN E.H. - The differentiation between responses of foveal and extrafoveal stimuli in the E.R.G. and E.E.G.
In Burian H.M. and Jacobson J.H., Clinical Electroretinography Proc., 3 rd Int Symp., (Suppl. to Vision Res., 1966). New-York Pergamon, 1966, 255-262.

244. VAN DEN BOS G.C. - Sur le problème d'une activité électrique rétinienne post mortem.
J. Physiol., Paris, 1966, 58, 357-363.

245. VAN HOF M.W. and COLLEWIJ N.H. - Vision in the rabbit.
Documenta Ophtalmologica, 1971, vol 30, 361 p.

246. VANYSEK S., HRACHOVINA, ANTON M. and MOSTER M. - The E.R.G. in some circulatory and metabolic disorders.
In J. Francois, The Clinical Value of E.R.G., Karger, Basel, 1969, 476 p.

247. VARGA F. - Intestinal absorption of chloroquine in rats.
Arch. Int. Pharmacodynam., 1966, 163, 38-46.

248. VASCONETTO C., FLORIS V., MOROCUTTI C. - Visual evoked responses in normal and psychiatric subjects.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., juillet 1971, 31, 1, 77-84.

249. VAUGHAN H.G., KATZMAN R., TAYLOR J. - Alterations of visual evoked response in the presence of homonymous visual defects.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1963, 15, 737-746.

250. VAUGHAN H.G. - The perceptual and physiologic signifiance of visual evoked responses recorded from the scalp in man.
In Burian H.M. and Jacobson J.H. Eds.
Clinical Electroretinography Proc. 3 rd Int Symp. (suppl. to Vision Res., 1966). New-York Pergamon 1966, 203-223.

251. VANZULLI A., WILSON E., GARCIA-AUSTT E. - Visual evoked responses in the newborn infant.
Acta Neurol., Lat Amer., 1964, 10, 129-136.

252. VERDEAUX G. et J. - Utilité et perspectives de l'E.E.G. en psychopharmacologie.
Rev. Neurol., 1969, 120, 6, 385-389.

253. VINCENT J.D., ROCHE D., CASTAING E., BOURGEOIS M. et FAVAREL-GARRIGUES B. - Utilisation du sommeil humain comme test de l'action psychotrope d'un médicament, exemple : la Doxepine.
J. de Med. de Bordeaux, 1971, 10, 2651-2656.

254. VOE de R.G., RIPPS H., VAUGHAN H.G. - Cortical responses to stimulation of the human fovea.
Vision Res., 1968, 8, 135-147.

255. VOISIN J., BERTRAND J.J. - Intérêt de l'électrorétinographie dans la surveillance des traitements prolongés par les antipaludéens de synthèse.
Rev. Méd. Paris, 1967, 8,18, 903-910.

256. VOISIN J., AUVERT B. and BERTRAND J.J. - Aggravation de la rétinopathie par les antipaludéens de synthèse après l'arrêt du traitement.
Bull. Soc. Ophtal. France, 1967, 67, 456-460.

257. WEIDNER C. - L'électrorétinogramme du lapin et du cobaye. Comparaison entre pigmentés et albinos.
J. de Physiol., Paris, 1967, 59, 4 bis, 528.

258. WERRE P.F., SMITH C.J., BECK E.C. - Etude des potentiels évoqués par la lumière chez l'homme.
Rev. Neurol., 1961,105, 197-198.

259. WILKU R.J., CHATRIAN G.E., LETTICH E. - E.R.G. during terminal anoxia in humans.
E.E.G. and Clin. Neurophys., déc. 1971, 31, 6, 537-546.

260. YONEMURA D., TSUCHIDA Y., FUJIMURA K., YAMADA Y. - New early potentials preceding the ordinary on-responses in visual pathways of the albinos rabbit.
Acta Soc. Ophtal. Jap., 1967, 71, 3, 230-234.
Analyse in Exc. Med. Physiol., 1968, 21, 1, 71.

261. ZIV B.J. - Contradictory findings in chloroquine treated patients.
Amer. J. Ophtalmology., 1964, 57, 331-312.

EDITIONS BERGERET -2,rue Bergeret-BORDEAUX.Tél.91.12.59